

Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana

Programa Profesional de Medicina Humana



Factores relacionados con mala evolución en niños con Síndrome Urémico
Hemolítico en el Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa del 2006 al 2011,
Estudio caso-control

Tesis presentada por **KATHERINE MAGDA PERALTILLA**
LIMA, para optar el Título Profesional de Médico-
Cirujana

Arequipa - Perú

2013

DEDICATORIA

A mis amados padres Rogelio y Delia quienes fueron

pilar fundamental y apoyo incondicional durante el largo camino al logro de mi meta.

A mi hermano Giancarlo, quien fue mi instructor y en base a su experiencia me fue limpiando y enseñando el camino correcto para culminar con éxito.

A mis maestros durante toda la carrera y en especial a mi asesora la Dra. Miriam Delgado y a mis jurados Dr. Ricardo Olazábal, Dra. Maria Teresa Lopera y Dr. Erman Sanchez por su orientación y confianza.

Epígrafe

El médico que no entiende de almas no entenderá cuerpos.

José Narosky

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	v
ABSTRACT.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MATERIAL Y MÉTODOS	3
CAPÍTULO II: RESULTADOS.....	7
CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	23
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	31
ANEXOS	
Anexo 1: Proyecto de investigación	
Anexo 2:: Formulario	

RESUMEN

Antecedente El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un trastorno que afecta principalmente a niños con una mortalidad de 3 a 5% y puede causar daño renal permanente.

Objetivo: Identificar los factores relacionados con mala evolución en niños con Síndrome Urémico Hemolítico en el Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2006 al 2011.

Métodos: se estudiaron a todos los pacientes con diagnóstico de SUH en el HRHD entre 2006-2011, se recopilaron datos de las historias clínicas y se dividieron en dos grupos: con mala evolución (casos) y buena evolución (controles). Para establecer los factores asociados a mala evolución se compararon grupos mediante prueba chi cuadrado, y se asociaron variables con odds ratio y análisis de regresión logística.

Resultados: Se estudiaron 28 casos, con un promedio anual de 4,67 casos al año. Se afectaron en su mayoría mujeres (67,86% versus 32,14% de varones), la edad que predominó fue año y medio y los 2 años (32,14%). Tiempo de enfermedad al ingreso fue de 4,25 días, durando hasta los 10 días. El 42,86% procedían de zonas urbanas, 35,71% de zona urbano-marginal y 21,43% eran de zona rural. Predominaron los vómitos y la palidez (75%), con diarreas sanguinolentas (67,86%), edema en 64,29%, anuria en 42,86%, y oliguria (35,71), con fiebre en 28,57% y dolor abdominal (17,86%). Se encontró anemia (96,43%), moderada 42,86%, con trombocitopenia en 92,86% moderada (67,86%), hubo leucocitosis (64,86%) con 7,14% de neutrofilia. En 67,86 hubo acidemia, con hiponatremia en 60,71%, elevación de la creatinina severa en 75% de casos y de la urea en 78,57%, elevación de la DHL y hematuria en la mitad de niños aunque no se buscó en 25% de casos. La mitad requirió de terapia dialítica y 75% necesitó de transfusión de hemoderivados. El 60,71% presentó evolución adversa. Hubo significativamente más vómitos en niños con mala evolución (88,24% versus 54,55%; $p < 0,05$) y se asoció a un OR de 6,25. La presencia de anuria se vio en 64,71% de niños con mala evolución y en 9,09% de controles ($p < 0,05$; OR = 18,33). La creatinina entre 1 a 3 mg/dL se asoció a un OR de 6. Se diálizaron 76,47% de niños con mala evolución y en 9,09% de niños con buena evolución (OR = 32,50), transfusión en 88,24% de casos y en 54,55% de controles ($p < 0,05$; OR = 6,25). La necesidad de diálisis durante la hospitalización fue un importante factor predictor de mala evolución.

Conclusión: La evolución de niños con SUH es adversa en gran proporción teniendo como factores predictores de mala evolución la presencia de vómitos, anuria, transfusión de hemoderivados y necesidad de terapia de reemplazo renal como tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Síndrome urémico hemolítico – evolución – factores asociados – diálisis – OR:Odd Ratio

ABSTRACT

Background: The hemolytic uremic syndrome (HUS) is a disorder that primarily affects children and can be severe and cause permanent kidney damage.

Objective: To identify factors associated with poor outcome in children with hemolytic uremic syndrome (HUS) in the Regional Hospital Honorio Delgado, Arequipa 2006 to 2011.

Methods: Review of medical records of patients hospitalized with a diagnosis of HUS in the study period and were divided into two groups: those with poor outcome (cases) and good performance (controls). To establish the factors associated with poor outcome groups were compared using chi square test, and variables associated with odds ratio and logistic regression analysis.

Results: There were 28 cases, with an average of 4.67 cases per year. It affected mostly women (67.86% versus 32.14% for males), aged mostly between one and half to two years (32.14%). The average duration of the illness was 4.25 days, lasting up to 10 days. The 42.86% were from urban areas, 35.71% of marginal urban area and 21.43% were rural. Predominant symptoms of vomiting and pallor in 75% of children with bloody diarrhea in 67.86% of cases, edema in 64.29%, 42.86% in anuria and oliguria in 35.71% of cases, with fever in 28.57% and 17.86% abdominal pain in children. Anemia was found in 96.43% of children, especially moderate (42.86%), thrombocytopenia in 92.86%, also moderate (67.86%), 64.86% had leukocytosis case with 7.14 % of neutrophilia. In 67.86% of cases were acidemia, with 60.71% in hyponatremia, severe elevation of creatinine in 75% of cases and in 78.57% urea, elevated LDH and hematuria in children although half not sought in 25% of cases. Half of children required dialysis therapy and 7% required blood transfusion. The 60.71% of hospitalized children showed adverse developments. There were significantly more vomiting in children with poor outcome (88.24% versus 54.55%, $P < 0.05$) and was associated with an OR of 6.25. The presence of anuria was seen in 64.71% of children with poor outcome and in 9.09% of controls ($p < 0.05$, OR = 18.33). The creatinine 1-3 mg / dL was associated with an OR of June. He need for dialysis in 76.47% of children with poor outcome and in 9.09% of children with good outcome (OR = 32.50), requiring transfusion in 88.24% of cases and in 54.55 % of controls ($p < 0.05$, OR = 6.25). The need for dialysis during hospitalization was an important predictor of poor outcome.

Conclusion: The development of children with HUS is adverse to a great extent and factors associated with laboratory and dialysis.

KEYWORDS: hemolytic uremic syndrome - evolution - associated factors – dialysis – Odd Ratio

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en los niños pequeños y se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y uremia(1). En países como Argentina se le considera como una causa importante de evolución posterior a Insuficiencia Renal Crónica.(2). Por lo tanto es necesario conocer las características clínico epidemiológicas de la enfermedad con el fin de lograr un diagnóstico acertado y tratamiento oportuno evitando las lesiones físicas, secuelas e incluso la muerte.

Gasser lo describe por primera vez en 1955, como una enfermedad de comienzo agudo con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal, que se presenta generalmente a continuación de un episodio de diarrea con sangre o sin ella, principalmente en lactantes y niños en la primera infancia(3). Desde entonces los casos publicados de diferentes partes del mundo son mas numerosos, habiendo disminuido la mortalidad en el tiempo.(4)

Sin embargo, aún cuando su mortalidad ha disminuido constituye un grave problema por lo imprevisible de su presentación, la variedad de su clínica así como de la gravedad y como observaremos la falta aún de criterios para su manejo rápido y eficiente.

El grupo de Gianantonio fue el primero en publicar en 1964 la descripción completa de los aspectos clínicos y la evolución de 64 casos de SUH², y más importante aún, ellos propusieron la diálisis peritoneal como tratamiento para el

período agudo (3). Esta innovación terapéutica redujo la mortalidad durante el período agudo del 50% al 5%, siendo actualmente del 2 al 3%.(5)

La incidencia global se estima en 2,1 casos por cada 100 000 personas por año, con un pico entre 6 meses y los 5 años de edad. Generalmente se afectan los niños eutróficos de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales, de nivel socioeconómico aceptable. (3)

Más del 80% de los casos de SUH en los países desarrollados viene precedido por un cuadro de enteritis aguda con diarrea causada por *Escherichia coli* O157:H7 productora de toxina Shiga, pero también otras infecciones causadas por Shiguella, Salmonella, Campylobacter, Streptococcus pneumoniae, coxsackie, influenza, VIH, etc). (1)

Este proyecto tiene por finalidad el determinar las características clínicas y epidemiológicas que se presenten en pacientes de mala evolución para que en lo futuro se tenga mayor cuidado en los niños que presenten dichas características, al mismo tiempo contribuir con un conocimiento más amplio sobre la enfermedad acorde con las características del centro hospitalario en estudio, el Hospital Honorio Delgado Espinoza un establecimiento de salud de referencia de nivel III, cuya infraestructura y equipamiento permite contar con equipos modernos que facultan complementar los estudios necesarios para un diagnóstico más preciso de la enfermedad en pacientes captados a partir del primer y segundo nivel derivados por la complejidad del caso; así la información obtenida nos dará un mayor alcance sobre la casuística de la población en estudio.

CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la revisión documental.

Instrumentos: El instrumento que se utilizó consistió en una ficha de recolección de datos, en la cual se consignaron los datos necesarios para alcanzar nuestros objetivos. (Anexo 1)

Materiales:

- Material de escritorio
- PC Pentium IV
- Impresora
- Sistema Operativo Windows XP
- Procesador de Texto Word 2010
- Soporte estadístico “statística Versión 7.0” para Windows.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** El presente estudio se realizó en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza - Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizó en forma histórica durante el periodo

2.3. **Unidades de estudio:** Historias clínicas de pacientes pediátricos diagnosticados de Síndrome Urémico Hemolítico en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza..

Población: Todas las historias clínicas de pacientes pediátricos diagnosticados de Síndrome Urémico Hemolítico en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el periodo de estudio.

Muestra: No se consideró el cálculo de un tamaño de muestra ya que se estudiaron todos los integrantes de la población, divididos en dos grupos: grupo casos; constituido por aquellos que durante su hospitalización presentaron mala evolución, y grupo control, constituidos por aquellos niños que no presentaron mala evolución. Además los integrantes de la muestra cumplieron con los criterios de selección.

Criterios de selección:

- ♦ **Criterios de Inclusión**

- Pacientes pediátricos con el diagnóstico al alta de Síndrome Urémico Hemolítico entre el año 2006-2011.
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con edad comprendida desde los 1mes hasta los 14 años

- ♦ **Criterios de Exclusión**

- Niño con antecedente de IRC previa de cualquier etiología
- Pacientes con patologías crónicas que comprometan el funcionamiento renal.

3. **Tipo de investigación:** Se trata de una investigación transversal, retrospectivo ,observacional de correlación.

4. Estrategia de Recolección de datos

4.1. Organización

Se procedió a solicitar a la oficina de la Dirección del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza el permiso respectivo para la realización del presente proyecto y la revisión de las historias clínicas correspondientes. Se solicitó ayuda a la unidad de estadística para la ubicación de los números de historias clínicas. Los datos epidemiológicos se obtuvieron de las historias clínicas de cada paciente. Para los fines de recolección de datos se ha desarrollado una ficha de recolección de datos de cada paciente.

4.2. Validación de los instrumentos

La ficha de recolección de datos únicamente es una hoja de anotaciones por lo que no requiere validación.

4.3. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

La información fue recolectada en la ficha de recolección de datos y luego los datos fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron

los datos obtenidos para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2010).

c) Plan de Codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de las variables mediante medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentan como proporciones. . Para la comparación de variables categóricas entre grupos de casos y controles se empleó la prueba chi cuadrado de Pearson; la asociación univariada se evaluó con el cálculo del Odds ratio; la asociación multivariada se realizó con los factores identificados como significativos en el análisis univariado , mediante análisis de regresión logística. Para análisis de datos se utilizó el paquete estadístico Statística v. 7.0

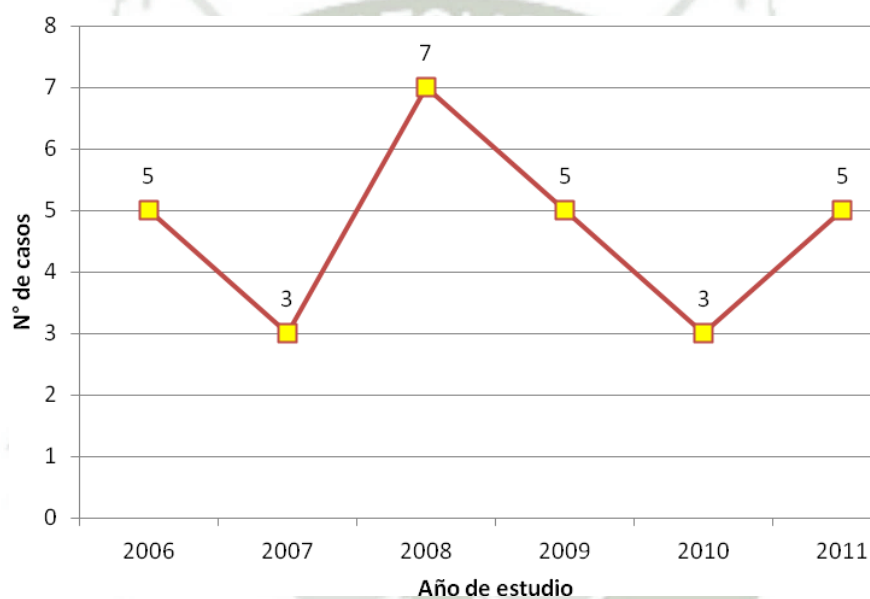


CAPÍTULO II
RESULTADOS

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico1

Distribución de casos de SUH en el periodo de estudio



**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

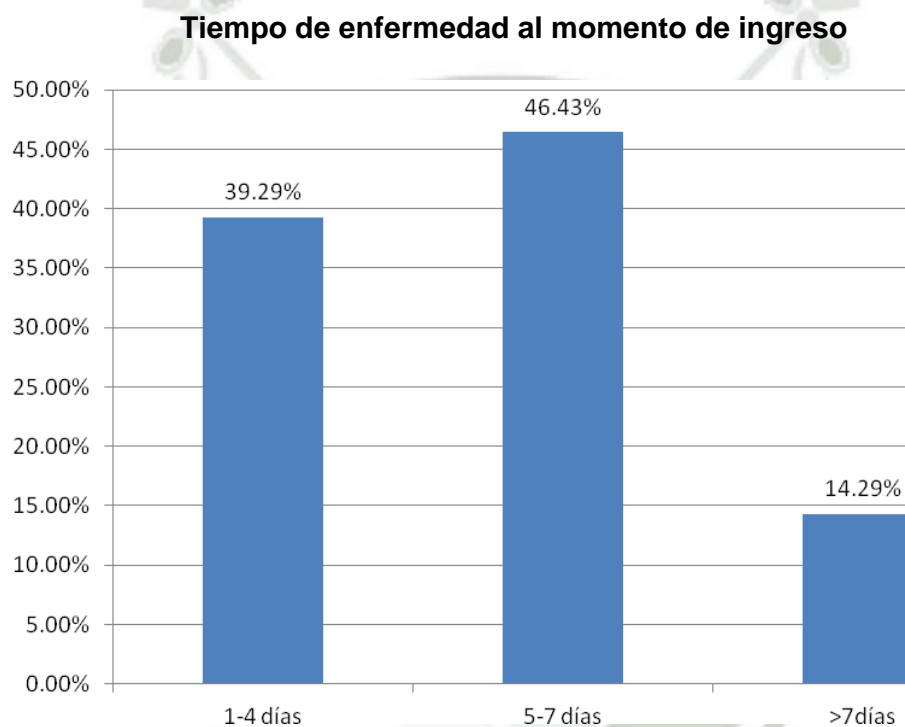
Tabla 2

Distribución de pacientes con SUH según edad y sexo

Edad	Femenino		Masculino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
6-12 meses	4	14,29%	1	3,57%	5	17,86%
1-1,5 años	4	14,29%	3	10,71%	7	25,00%
1,5-2 años	8	28,57%	1	3,57%	9	32,14%
2-3 años	3	10,71%	4	14,29%	7	25,00%
Total	19	67,86%	9	32,14%	28	100,00%

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 3

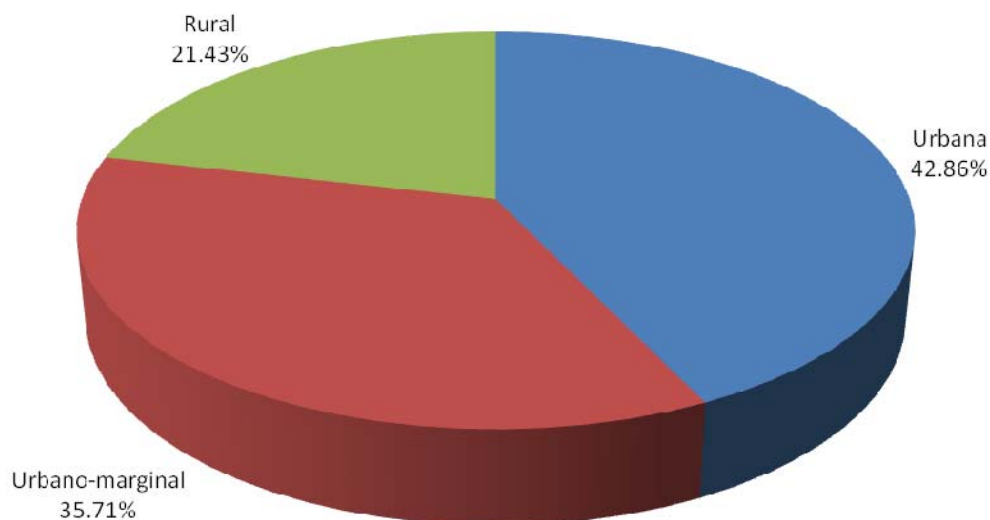


T. enf. promedio \pm D. estándar (Mín –Máx): 4,25 \pm 3,86 días (2 – 10 días)

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 4

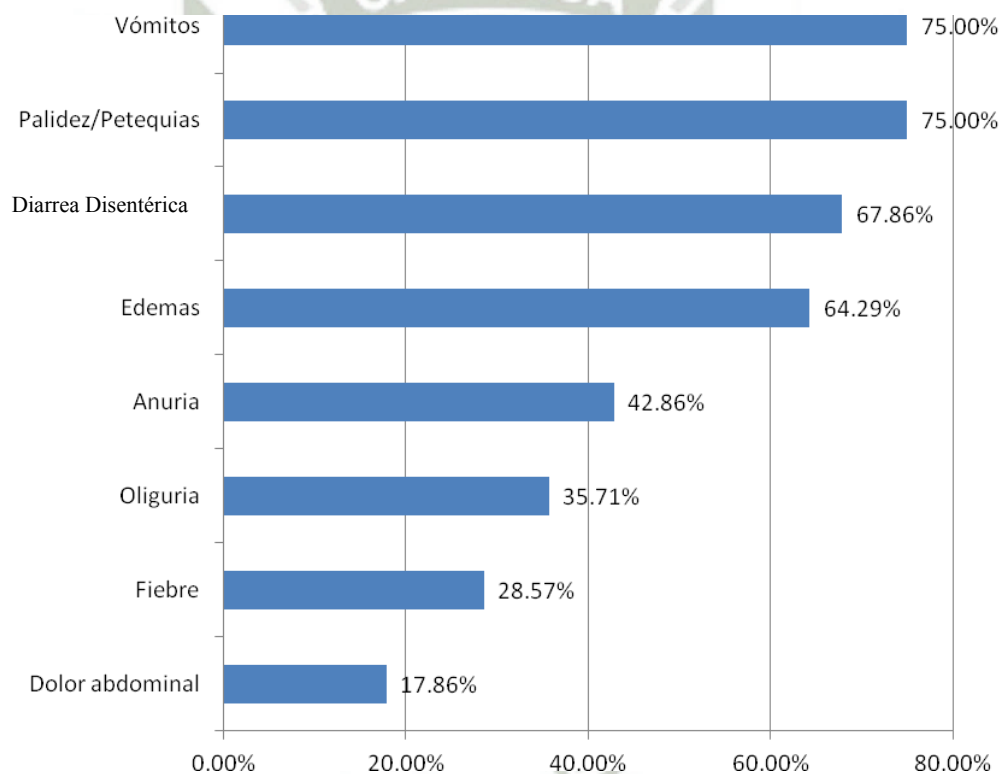
Distribución de los pacientes según procedencia



**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 5

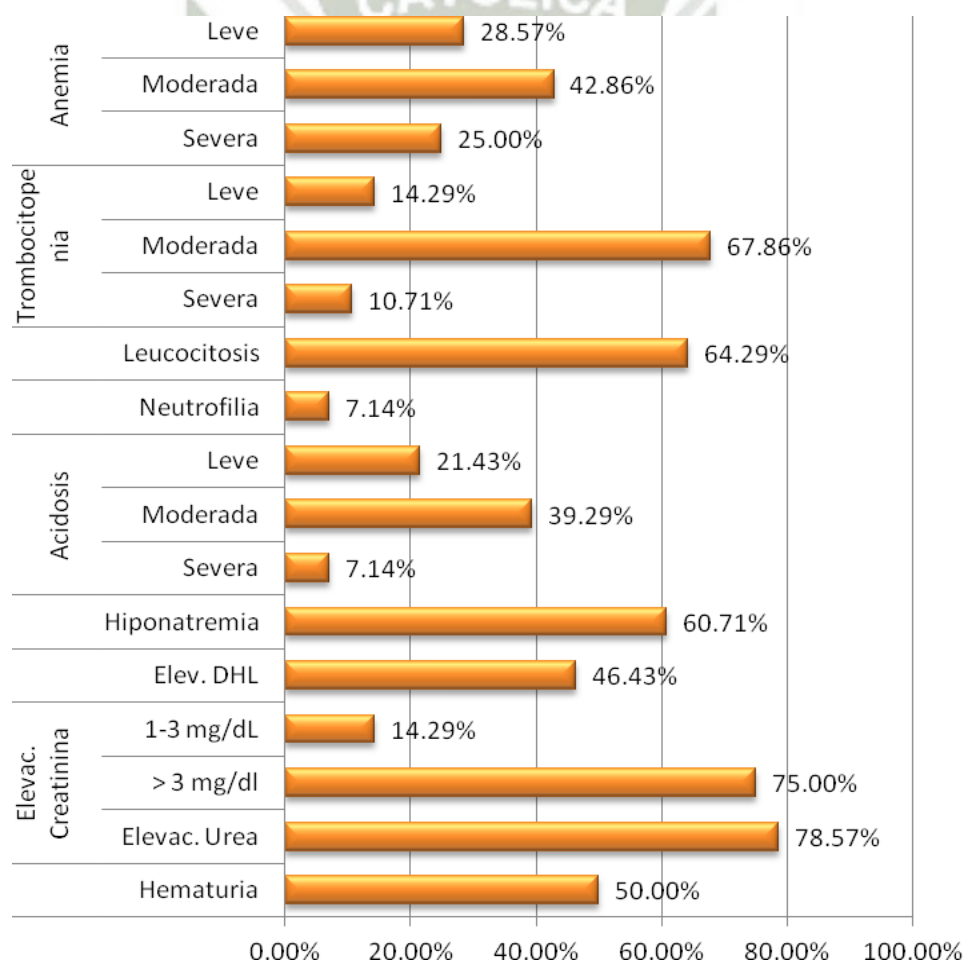
**Manifestaciones clínicas de los pacientes con SUH al momento del
ingreso**



**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 6

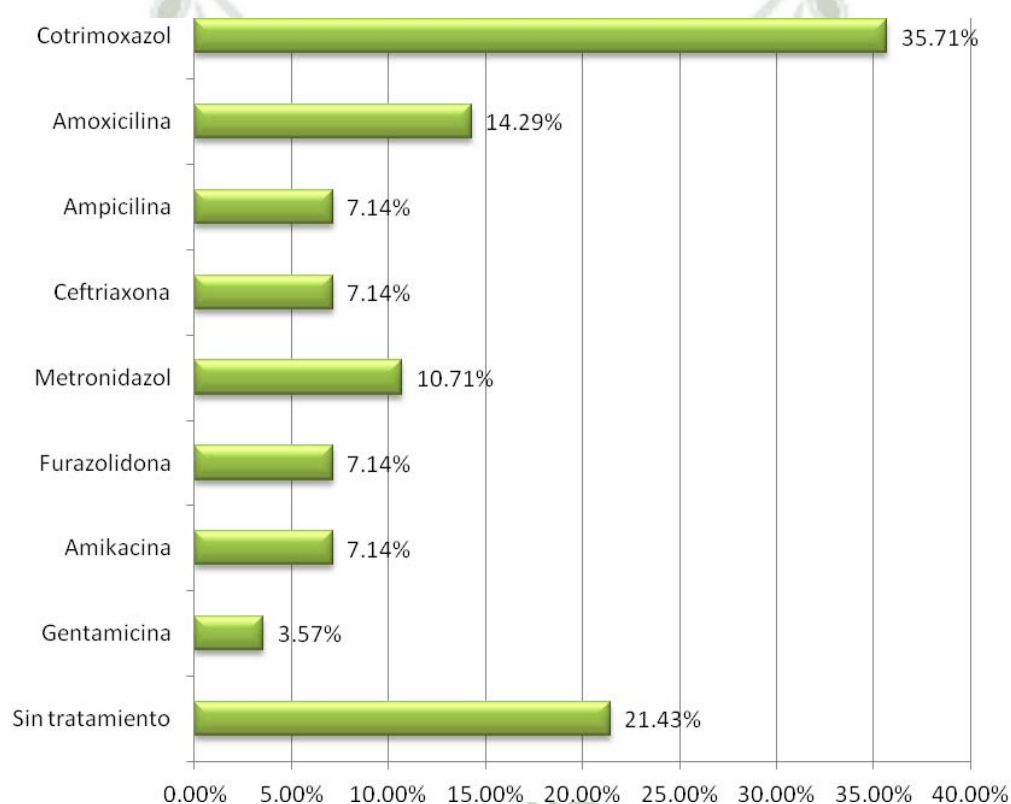
**Manifestaciones laboratoriales de los pacientes con SUH al momento
del ingreso**



**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 7

Tratamiento antibiótico recibido previo al ingreso



**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 8

Pacientes que requirieron de diálisis durante su hospitalización

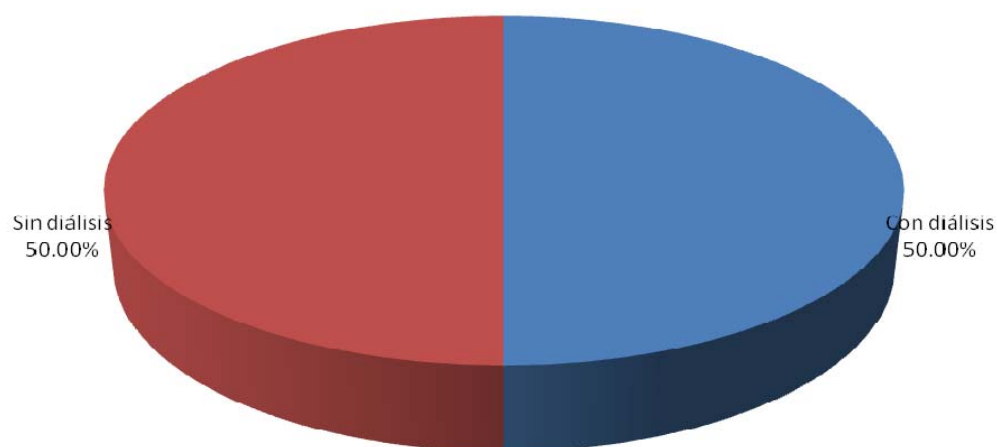


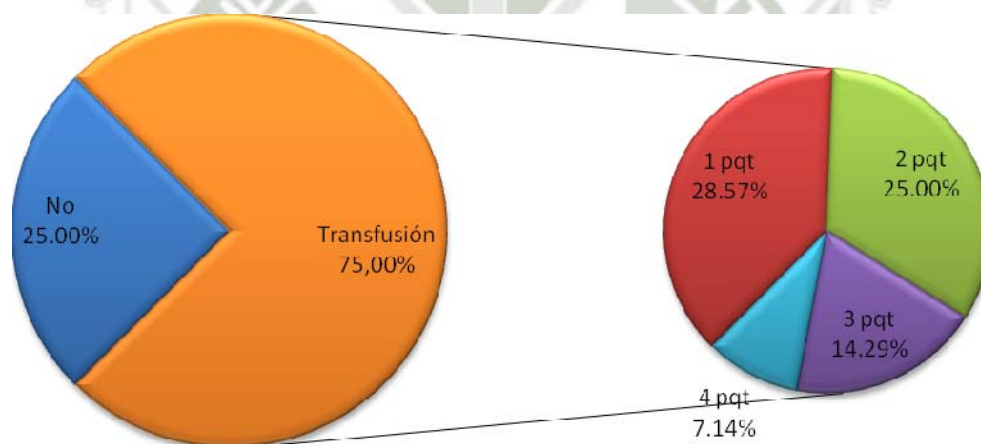
Tabla N°8

Días	N ° de pacientes	Poecentaje
1 - 3	5	38,46
4 - 6	7	53.84
>= 7	1	7.69
TOTAL	13	100%

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 9

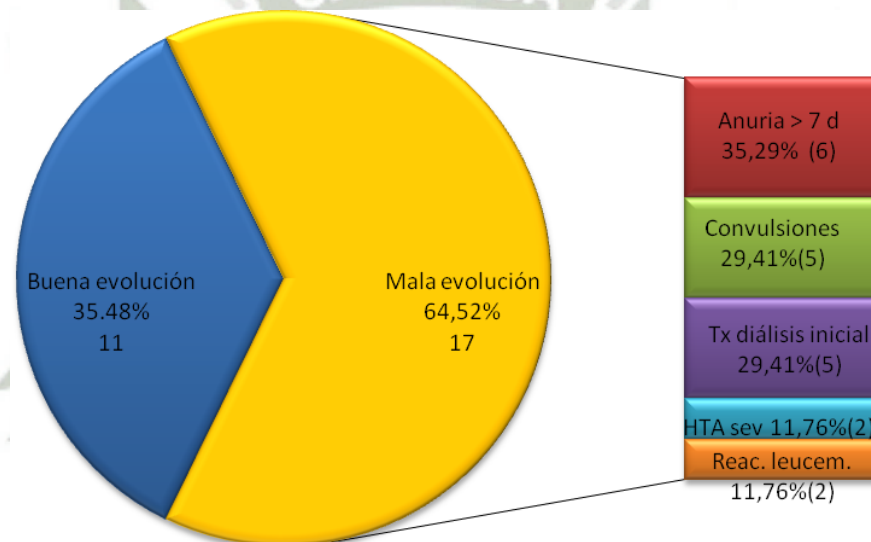
**Pacientes que requirieron de hemoderivados durante su
hospitalización**



**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Gráfico 10

Evolución de los pacientes con SUH



*De los pacientes que presentaron mala evolución 3 de ellos presentaron mas de 1 factor, anuria > 7 días y convulsiones en 1 caso y terapia dialítica inicial y convulsiones en 2 casos.

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Tabla 11 A

Características epidemiológicas asociadas a la mala evolución

		Mala		Buena		Chi ²	p	OR
		N°	%	N°	%			
Edad	6-12 m	4	23,53%	1	9,09%	1,89	0,60	3,00
	1-1,5 a	3	17,65%	4	36,36%			0,56
	1,5-2 a	6	35,29%	3	27,27%			1,50
	2-3 a	4	23,53%	3	27,27%			-
Sexo	Fem	13	76,47%	6	54,55%	1,47	0,23	2,71
	Mas	4	23,53%	5	45,45%			
Procedencia	Urbana	6	35,29%	6	54,55%	2,43	0,30	-
	Urb. marg	8	47,06%	2	18,18%			4,00
	Rural	3	17,65%	3	27,27%			1,00

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Tabla 11 B
Características clínicas asociadas a la mala evolución

		Mala		Buena		Chi ²	p	OR
		N°	%	N°	%			
Diarrea Disentérica	Sí	11	64,71%	8	72,73%	0,20	0,66	0,69
	No	6	35,29%	3	27,27%			
Vómito	Sí	15	88,24%	6	54,55%	4,04	0,04	6,25
	No	2	11,76%	5	45,45%			
Dolor Abdominal	Sí	3	17,65%	2	18,18%	0,00	0,97	0,96
	No	14	82,35%	9	81,82%			
Fiebre	Sí	8	47,06%	0	0,00%	7,25	0,01	N/E
	No	9	52,94%	11	100,00%			
Palidez	Sí	14	82,35%	7	63,64%	1,25	0,26	2,67
	No	3	17,65%	4	36,36%			
Edema	Sí	11	64,71%	7	63,64%	0,00	0,95	1,05
	No	6	35,29%	4	36,36%			
Oliguria	Sí	5	29,41%	5	45,45%	0,75	0,39	0,50
	No	12	70,59%	6	54,55%			
Anuria	Sí	11	64,71%	1	9,09%	8,43	0,00	18,33
	No	6	35,29%	10	90,91%			
Anemia	Ausente	0	0,00%	1	9,09%	1,92	0,59	-
	Leve	5	29,41%	3	27,27%			N/E
	Mod.	7	41,18%	5	45,45%			N/E
	Severa	5	29,41%	2	18,18%			N/E

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Tabla 11 C
Características laboratoriales asociadas a la mala evolución (cont)

		Mala		Buena		Chi ²	p	OR
		N°	%	N°	%			
Trombocitop.	Ausente	0	0,00%	2	18,18%	3,80	0,28	-
	Leve	2	11,76%	2	18,18%			N/E
	Mod.	13	76,47%	6	54,55%			N/E
	Severa	2	11,76%	1	9,09%			N/E
Leucocitosis	Sí	10	58,82%	8	72,73%	0,56	0,45	0,54
	No	7	41,18%	3	27,27%			-
Acidosis	No	5	29,41%	4	36,36%	1,65	0,64	-
	Leve	4	23,53%	2	18,18%			1,60
	Moderada	6	35,29%	5	45,45%			1,28
	Severa	2	11,76%	0	0,00%			N/E
DHL	Elevado	4	23,53%	9	81,82%	3,04	0,08	0,18
	No elevado	5	29,41%	2	18,18%			
Neutrofilia	Sí	2	11,76%	0	0,00%	1,39	0,24	N/E
	No	15	88,24%	11	100,00%			
Elevac	No	1	5,88%	2	18,18%	1,30	0,52	-
Creatinina	1-3 mg/dL	3	17,65%	1	9,09%			6,00
	> 3 mg/dl	13	76,47%	8	72,73%			3,25
Elevac. Urea	Sí	14	82,35%	8	72,73%	0,37	0,54	1,75
	No	3	17,65%	3	27,27%			
Hiponatremia	Sí	11	64,71%	6	54,55%	0,29	0,59	1,53
	No	6	35,29%	5	45,45%			
Hematuria	Sí	8	47,06%	6	54,55%	2,84	0,24	1,78
	No	3	17,65%	4	36,36%			
	No eval.	6	35,29%	1	9,09%			

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Tabla 11 D

Características de tratamiento asociadas a la mala evolución (cont)

		Mala		Buena		Chi ²	p	OR
		N°	%	N°	%			
Dialisis	Sí	13	76,47%	1	9,09%	12,13	0,00	32,50
	No	4	23,53%	10	90,91%			
Tansfusión	Sí	15	88,24%	6	54,55%	4,04	0,04	6,25
	No	2	11,76%	5	45,45%			
ATB antes de ingreso	No	5	29,41%	2	18,18%	0,45	0,50	1,88
	Sí	12	70,59%	9	81,82%			
Total		17	100,00%	11	100,00%			

**FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME
URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA
DEL 2006 AL 2011, ESTUDIO CASO-CONTROL**

Tabla 12

**Análisis de regresión logística de los factores predictores de mala
evolución**

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	OR	IC 95%	
Vómitos	1,19	1,61	0,55	1	0,46	3,30	0,14	77,36
Anuria	2,39	1,46	2,68	1	0,10	10,92	0,63	190,80
Nec. Diálisis	2,65	1,43	3,46	1	0,06	14,18	0,87	232,14
Transfusión HD	2,11	1,73	1,48	1	0,22	8,25	0,28	247,17
Trat. ATB	-0,21	1,02	0,86	1	0,62	0,98	0,12	2,53
Elevac Creatin.	-0,59	1,09	0,30	1	0,59	0,55	0,07	4,69



CAPÍTULO III
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio se realizó para identificar los factores relacionados con mala evolución en niños con síndrome urémico hemolítico (SUH) en el Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2006 al 2011. Se realizó la presente investigación para poder determinar las características clínicas y epidemiológicas que se presenten en pacientes de mala evolución para que en lo futuro se tenga mayor cuidado en los niños que presenten dichas características, al mismo tiempo contribuir con un conocimiento más amplio sobre la enfermedad acorde con las características del centro hospitalario en estudio, el Hospital Honorio Delgado Espinoza un establecimiento de salud de referencia de nivel III, cuya infraestructura y equipamiento permite contar con equipos modernos que facultan complementar los estudios necesarios para un diagnóstico más preciso de la enfermedad en pacientes captados a partir del primer y segundo nivel derivados por la complejidad del caso; así la información obtenida nos dará un mayor alcance sobre la casuística de la población en estudio.

Para tal fin se realizó la revisión de las historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de SUH en el periodo de estudio y se dividieron en dos grupos: con mala evolución (casos) y buena evolución (controles). Para establecer los factores asociados a mala evolución se compararon grupos mediante prueba chi cuadrado, y se calculó el odds ratio para la asociación univariada y se incluyeron los factores significativos en un análisis de regresión logística.

En la **Tabla y Gráfico 1** se observa la frecuencia de casos de SUH hospitalizados en el servicio en el periodo de 6 años de estudio; se encontraron 28 casos, con un promedio anual de 4,67 casos al año. Se observó un pico de 7 casos en el año 2008, con una tendencia a disminuir hasta el año 2010, luego del cual volvió a repuntar con 5 casos en el año 2011.

La **Tabla y Gráfico 2** muestran la distribución de los casos de SUH según edad y sexo; se afectaron en su mayoría mujeres (67,86% versus 32,14% de varones), con edad comprendida en su mayoría entre el año y medio y los 2 años (32,14%); una cuarta parte de casos se encontró entre el año y año y medio y otra cuarta parte entre los 2 y 3 años, siendo menor la frecuencia entre los 6 y 12 meses (17,86%). Lo cual coincide con el estudio hecho en el HNCASE desde 1993 al 2002 con 38 casos encontrándose una media de presentación de edad de 1.83 años, con predominancia en el sexo femenino 2:1 y con el estudio hecho en el Hospital Pediátrico en Mendoza Argentina donde se estudiaron 36 casos, edad promedio fue de 22.8 meses, pero difiere en el sexo ya que se encontró mayor caso en varones con un 56% . coincide con la literatura de mayor numero de csos entre 6 y 24 meses aunque en los últimos años refiere un aumento cayendo la media en 3 años y no hay diferencia entre sexo 1:1.

En la **Tabla y Gráfico 3** se muestra la duración de la enfermedad al momento del ingreso. En el 46,43% de pacientes los síntomas duraron de 5 a 7 días, y en 39,29% de casos menos de 5 días. La duración promedio de la enfermedad fue de

4,25 días, durando hasta los 10 días. Lo cual tiene cifras muy cercanas con el estudio en Mendoza, Argentina donde el promedio de tiempo de enfermedad al ingreso fue de 4,5 días, y en el HNCASE fue de 6,69 días, coincide con el estado prodrómico que indica la literatura, ya que es cuando empiezan las manifestaciones clínicas mas alarmantes como la anemia, deposiciones con sangre, edemas, anuria.

En la **Tabla y Gráfico 4** se aprecia la procedencia de los pacientes con SUH; el 42,86% procedían de zonas urbanas, 35,71% de zona urbano-marginal y 21,43% eran de zona rural; como vemos la mayoría proviene de clase media y de origen urbano lo cual coincide con el estudio hecho en el Hospital de Argentina que encuentra condición económica media baja en un 91.7 y de origen urbano 72.2%, habiendo diferencia en la gran mayoría de zona urbana en el nivel de economía de ambos países.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del SUH, la **Tabla y Gráfico 5** muestran que predominaron los vómitos y la palidez en 75% de niños, con diarreas en el 100% de pacientes y disenterías en 67,86% de casos, edema en 64,29%, anuria en 42,86%, y oliguria en 35,71% de casos, con fiebre en 28,57% y dolor abdominal en 17,86% de niños, teniendo resultados parecidos a el estudio en HNCASE donde encontró que el 97.62% presentaron diarrea al momento de ingreso y de ellos 83.10% fue diarrea disentérica. Coincidiendo con estudio en Mendoza donde el 94,4% de los pacientes presentó diarrea siendo disentérica en el 83.3% de los casos; concordando con lo que nos muestra la literatura ya que el principal agente etiológico es la E.coli O157:H7, quien produce una diarrea disentérica por el daño a nivel del epitelio intestinal causado por la toxina. Encontramos que la presencia de palidez coincide

con lo descrito en la literatura, encontrándose en el estudio en Mendoza que el 100% de pacientes presentaron palidez al momento del ingreso y esto se debe a que hay una anemia hemolítica causada por la hemólisis secundaria a la microangiopatía trombótica. El estudio en el HNCASE coincide mostrando la presencia de edema en 85.71%, oligoanuria en el 73.81%, fiebre en 42,86%, a diferencia de Mendoza el cual muestra que 25% presentaron edema, anuri 38,9%, oligoanuria el 41,7%. Los resultados coinciden con la literatura, como sabemos la presencia de oligoanuria persistente junto con alteraciones hidroelectrolíticas conllevan a la formación de edemas.

Los hallazgos laboratoriales en los niños con SUH se muestran en la **Tabla y Gráfico 6**. Se encontró anemia en 96,43% de niños, sobre todo moderada 42,86%), con trombocitopenia en 92,86%, también moderada (67,86%), hubo leucocitosis en 64,86% de casos con 7,14% de neutrofilia. En 67,86% de casos hubo acidemia, con hiponatremia en 60,71%, elevación de la creatinina severa en 75% de casos y de la urea en 78,57%, elevación de la DHL y hematuria en la mitad de niños aunque no se buscó en 25% de casos. Resultados similares fueron encontrados en el HNCASE quien encontró anemia en el 83,33% con valore promedio de 8.18g/dl, plaquetopenia en 90,48% de niños con valor promedio de 98,493 plaquetas /mm³, leucocitosis en 47, 62% con valores promedio de 14, 876, la diferencia la encontraríamos en que el parámetro para indicar leucocitosis en este estudio fue de 15 000 y en nuestro estudio fue de 12,000leucocitos/mm³. Solo el 11, 76% de ellos presentó leucocitosis>30 000 con neutrofilia, a diferencia del 42% encontrada en el Instituto de Salud del niño posiblemente debido a que el parámetro usado por ellos fue de >20 000 leucocitos /mm³ y el nuestro de 30 000. Este parámetro ya es conocido como indicador de mal

pronóstico. Se encontró en el HNCASE resultados como acidosis en 52, 38% e hiponatremia en 57, 14%, creatinina elevada en 71, 43% y valores promedio de 2,78% lo cual concuerda con la literatura y otros estudios locales e internacionales. Como sabemos la acidosis metabólica, la hiponatremia y la hiperkalemia secundarias a la instalación de insuficiencia renal.

En la **Tabla y Gráfico 7** se muestra el tratamiento antibiótico empleado al momento del ingreso de los niños; el 35,71% recibió cotrimoxazol, 14,29% recibió amoxicilina, 10,71% recibió metronidazol y en 7,14% de niños se administró furazolidona o Amikacina; un 21,43% de niños no recibió tratamiento antibiótico. Siendo el 75% en total los pacientes que recibieron antibióticos antes del ingreso, cifras parecidas a las obtenidas en Mendoza con el 69,4%, lo mismo en HNCASE con un 85,71% de casos. Parámetro importante ya que hay estudios que comprueban que el uso de antibióticos empeoraría la evolución de el SUH.


La mitad de niños requirió de terapia dialítica (**Gráfico 8**), de ellos que tuvieron mala evolución el 53,84% requirió de 4 a 6 días de diálisis (**Tabla 8**) y 75% necesitó de transfusión de hemoderivados, sobre todo uno a dos paquetes globulares (71,43% de aquellos con transfusión; **Tabla y Gráfico 9**). Concuerdan con los estudios realizados en Mendoza donde también el 50% de pacientes requirió diálisis y 64,29% en el HNCASE, observándose en diferentes estudios porcentajes que alcanzan el 23% de diálisis lo cual tendría relación a los insumos y personal capacitado para este procedimiento. En cuanto a la transfusión de hemoderivados coincide con el 61,90% y 88,9% que se encuentra en otros estudios locales e internacionales; estos fueron requeridos debido a la baja continua de la hemoglobina

debido a la hemólisis que persistía lo cual justificaba el uso de ellos ya que deben ser usados con cuidado para evitar la sobrecarga de líquidos y la expansión del volumen que muchas veces ya está presente desde el principio de la IRA.

En la **Tabla y Gráfico 10** se muestra la evolución de los niños con SUH y los motivos de la mala evolución. El 60,71% de niños hospitalizados presentó evolución adversa, principalmente por anuria de más de 7 días (35,29%), o por convulsiones o necesidad de diálisis inicial (29,41% cada una), en 11,76% por hipertensión severa, y en la misma proporción por una reacción leucemoide. Lo mismo se encontró otros trabajos locales donde la presencia de anuria por mas de 7 días fue de 26,70%, 31,56%; las convulsiones en 41,7% en Mendoza y 23,81% en HNCASE, otros estudios muestran que fueron de 46,70% y 27,5%; comparando con la literatura la cual indica que se presentan en el 37% hay concordancia. Estas son causadas de acuerdo a Gordillo por las alteraciones del medio interno como hiper-hiponatremia, hipocalcemia, acidosis metabólica y por la misma toxina que genera la microangiopatía. En nuestro trabajo se encuentra diferencia en cuanto a la presencia de presión arterial alta, con otros estudios locales en los cuales se encuentra que un 50% tuvo hipertensión al ingreso la diferencia se debería a la falta de tensiómetros infantiles en nuestro centro de estudio. La reacción leucemoide se encontró en el 30% de casos en el HNCASE, la diferencia radicaría en los parámetros usados para describir reacción leucemoide.

En la **Tabla 11** se muestra la comparación de los factores epidemiológicos, clínicos y laboratoriales según la evolución de los pacientes; se calcularon las diferencias con prueba chi cuadrado y se estableció la asociación univariada

estratificada con el cálculo del odds ratio. Se encontró que hubo significativamente más vómitos en niños con mala evolución (88,24% versus 54,55%; $p < 0,05$) y se asoció a un riesgo 6,25 veces mayor de mala evolución; igualmente, sólo se presentó fiebre entre 17,65% de niños que desarrollaron mala evolución ($p < 0,05$), aunque no pudo establecerse su OR. La presencia de anuria se vio en 64,71% de niños con mala evolución y en sólo 9,09% de controles ($p < 0,05$), con OR = 18,33. La creatinina elevada entre 1 a 3 mg/dL se asoció a un riesgo 6 veces mayor de mala evolución y si se elevaba por encima de 3 mg/dL la asociación descendió a 3,25. Además la necesidad de diálisis se dio en 76,47% de niños con mala evolución y en 9,09% de niños con buena evolución, lo que se asoció a un riesgo 32,50 veces mayor de mala evolución; la necesidad de transfusión se observó en 88,24% de casos de mala evolución y en 54,55% de controles ($p < 0,05$; OR = 6,25). Al introducir estos factores en el modelo de regresión logística (**Tabla 12**), se encontró que todos los factores, con excepción de la elevación de la creatinina, se asociaban a riesgo de mala evolución, pero sólo la necesidad de diálisis al inicio se aproximó a convertirse en un factor predictor ($p = 0,06$).



CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

CONCLUSIONES

- Primera.** En los pacientes con SUH del Hospital Regional Honorio Delgado en el periodo 2006-2011 fueron en su mayoría mujeres entre el año y medio y los 2 años, con tiempo de enfermedad al ingreso de 4,25 días, la mayoría provenían de zonas urbanas, todos presentaron diarrea, sanguinolenta en el 67,86%,seguido de vomitos, palidez, edema y anuria. Un gran porcentaje presentó anemia, trombocitopenia seguido de la presencia de leucocitosis, acidosis, creatinin, DHL y urea elevada. El 50% recibió como tratamiento diálisis y 75% requirió de transfusión de hemoderivados. Recbieron tratamiento antes del ingreso un 78.57%.
- Segunda.** En los pacientes con SUH del Hospital Regional Honorio Delgado en el periodo 2006-2011 se encontró que el 64,52% de pacientes con SUH presentaron mala evolución.
- Tercera.-** Las características epidemiológicas no se relacionan con mala evolución en pacientes con síndrome urémico hemolítico durante la hospitalización en el HRHDE
- Cuarta** Las características clínicas que son factores relacionados con mala evolución en pacientes con síndrome urémico hemolítico durante la hospitalización en el HRHDE fueron la presencia de vómitos, fiebre, anuria, la elevación de la creatinina, la necesidad de diálisis y de transfusión de hemoderivados. Y se determino que la necesidad de diálisis durante la hospitalización es un factor predictor importante de mala evolución.

SUGERENCIAS

- 1) Se debe realizar coprocultivo y determinación de serotipo a todos los pacientes y su para así poder determinar bien cual es el agente etiológico en nuestro medio
- 2) El ministerio de salud debe hacer campañas de prevención con la ayuda de folletos con dibujos simples acerca de enfermedad, vías de infección y sus complicaciones y sobre una adecuada nutrición.
- 3) El ministerio debe de abastecer a los hospitales de catéteres peritoneales y tensiómetros especiales para la población pediátrica, cuya presencia debe ser permanente.
- 4) Realizar un ambiente especial para estos pacientes y capacitación de personal de salud en contacto con ellos.
- 5) Normar el seguimiento de estos pacientes para así valorar la progresión a insuficiencia renal crónica y dar atención oportuna.

Anexo 2

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



INDICE DE PROYECTO

CAPITULO I

PREÁMBULO.....	38
----------------	----

CAPITULO II

PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	47
----------------------------	----

CAPITULO III

PLANTEAMINETO OPERACIONAL.....	71
--------------------------------	----

CAPITULO IV

CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	76
----------------------------	----

CAPITULO V

BIBLIOGRAFIA.....	79
-------------------	----

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.....	83
------------------------------------	----



I.- PREÁMBULO:

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en los niños pequeños y se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y uremia(1). En países como Argentina se le considera una causa importante de evolución posterior a Insuficiencia Renal Crónica.(2). Por lo cual es necesario conocer las características clínico epidemiológicas, de la enfermedad para poder dar un diagnóstico acertado y tratamiento oportuno evitando las lesiones físicas, secuelas e incluso la muerte.

Gasser lo describe por primera vez en 1955, como una enfermedad de comienzo agudo con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal, que se presenta generalmente a continuación de un episodio de diarrea con sangre o sin ella, principalmente en lactantes y niños en la primera infancia(3). Desde entonces los casos publicados de diferentes partes del mundo son mas numerosos, habiendo disminuido la mortalidad en el tiempo.(4)

Sin embargo, aún cuando su mortalidad ha disminuido constituye un grave problema por lo imprevisible de su presentación, la variedad de su clínica así como de la gravedad y como observaremos la falta aún de criterios para su manejo rápido y eficiente.

El grupo de Gianantonio fue el primero en publicar en 1964 la descripción completa de los aspectos clínicos y la evolución de 64 casos de SUH², y más importante aún, ellos propusieron la diálisis peritoneal como tratamiento para el período agudo³. Esta innovación terapéutica redujo la mortalidad durante el período agudo del 50% al 5%, siendo actualmente del 2 al 3%.(5)

La incidencia global se estima en 2,1 casos por cada 100 000 personas por año, con un pico entre 6 meses y los 5 años de edad. Generalmente se afectan los niños eutróficos de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales, de nivel socioeconómico aceptable. (3)

Más del 80% de los casos de SUH en los países desarrollados viene precedido por un cuadro de enteritis aguda con diarrea causada por *Escherichia coli* O157:H7 productora de toxina Shiga, pero también otras infecciones causadas por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *coxsackie*, *influenza*, *VIH*, etc). (1)

Este proyecto tiene por finalidad el determinar las características clínicas y epidemiológicas que se presenten en pacientes de mala evolución para que en lo futuro se tenga mayor cuidado en los niños que presenten dichas características, al mismo tiempo contribuir con un conocimiento más amplio sobre la enfermedad acorde con las características del centro hospitalario en estudio, el Hospital Honorio Delgado Espinoza un establecimiento de salud de referencia de nivel III, cuya infraestructura y equipamiento permite contar con equipos modernos que facultan complementar los estudios necesarios para un diagnóstico más preciso de la enfermedad en pacientes captados a partir del primer y segundo nivel derivados por la complejidad del caso; así la información obtenida nos dará un mayor alcance sobre la casuística de la población en estudio.





CAPÍTULO II
PLANTEAMIENTO TEÓRICO

II.- PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de Investigación

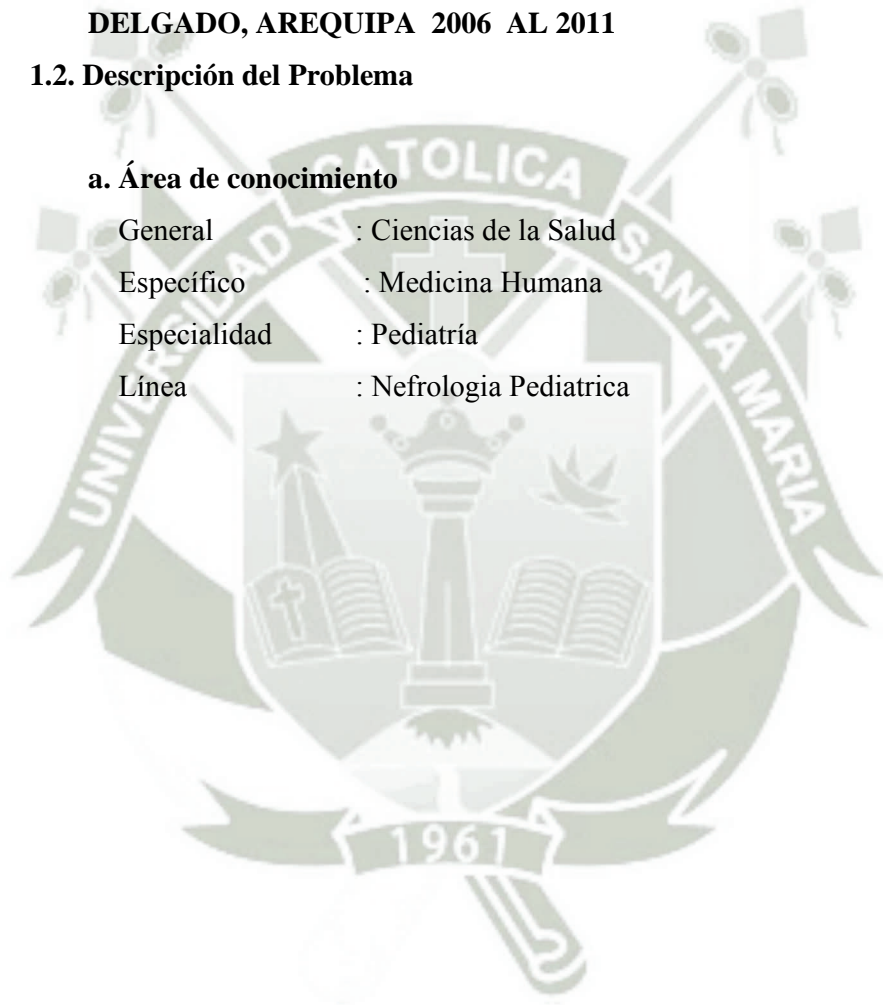
1.1. Enunciado del problema

CUALES SON LOS FACTORES RELACIONADOS A MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA 2006 AL 2011

1.2. Descripción del Problema

a. Área de conocimiento

General : Ciencias de la Salud
Específico : Medicina Humana
Especialidad : Pediatría
Línea : Nefrología Pediátrica



	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción febril • leucocitos>30 000 • Terapia dialítica inicial • Presencia de colitis hemorrágica • Convulsiones • Pancreatitis 	No presentó ninguno de los indicadores de mala evolución	
NDIENTES			
DE EDAD	Tiempo desde el inicio de síntomas	1-4 DIAS 5-7 DIAS > 7 DIAS	Cua con
	Según fecha de nacimiento en HC	0-6 meses 6-12meses 1año-1año y 6m 1añoy 6m-2años	Cua con

		Rural		
DIARREA DISENTÉRICA	Deposiciones con sangre según HC	Si-no		Cualitativa dicotomica
VOMITOS	Emesis de acuerdo a HC	Si –no		Cualitativa dicotomica
DOLOR ABDOMINAL	Cualquier dolor a nivel de abdomen según HC	Si-no		Cualitativa dicotómica
FIEBRE	T> 38° según HC	Si-no		Cualitativa
PALIDEZ y/o PETEQUIAS	Lesiones pequeñas de color rojo en piel y/o color natural desvaído según HC	Si-no		Cualitativa
EDEMAS	Hinchazón por acumulación de liquido en los tejidos que deja fóvea según HC	Si- no		Cualitativa dicotómica
OLIGURIA	Flujo urinario menor de 0.7 ml/kg/hora según HC	Si-No		Cualitativa
ANURIA	Flujo urinario < 0.3 ml/kg/hora según HC	Si-No		Cualitativa
ANEMIA	Hemoglobina < 11 mg%	Si	Leve 9 – 11mg% Moderada 7 – 9mg% Severa < 7mg%	Cualitativa
		No		
TROMBOCITOPENIA	< 200 000 plaquetas según HC	Si	Leve 200-150 000 Moderada150-100000 Severa<20 000	Cualitativa
		No		
LEUCOCITOSIS	Leucocitos>12 000 según HC	Si		Cualitativa
		No		
ACIDOSIS METABÓLICA	Cuando ph< 7.4 HC	Si	Leve: HCO3>18	Cualitativa

			Moderada: HCO3:12-18 Severa HCO3<12	
		No		
ELEVACIÓN CREATININA	Valor de creatinina > 0.9 según HC	Si	1-3 > 3	Cualitativa
		No		
ELEVACION UREA	Valor de urea >80 según HC	Si- no		Cualitativa
NEUTROFILIA	Neutrofilos >70	Si-No		Cualitativa
HIPONATREMIA	Con sodio < 135	Si	Moderada >120 Severa <120	Cualitativa
		No		
HEMATURIA	Hematíes > 5 x campo en ECO según HC	Si-No		Cualitativa
Díálisis	Díálisis durante hospitalización	Si-No		Cualitativa
Transfusión de hemoderivados	Pasaje de paquete globular según HC	Si- No		Cualitativa

c.- Interrogantes Básicas

1. ¿Cuál es la frecuencia de mala y buena evolución de los pacientes con SUH en el HRHD?
2. ¿Qué características epidemiológicas y clínicas de los de los pacientes con síndrome urémico hemolítico son factores de mala evolución de la enfermedad en el HRHD?

d.- Tipo de Investigación

- Investigación documental, relacional

e. Nivel de investigación

- Según los objetivos del estudio:

OBSERVACIONAL: Debido a que los resultados esperados se basan en observación no participativa de las unidades de estudio.

- Según la dirección temporal:

RETROSPECTIVO: Los datos necesarios serán recolectados de las Historias Clínicas.

- Según el número de ocasiones en que se realiza la medición:

TRANSVERSAL: Porque se estudian las variables simultáneas en determinado momento.

1.3. Justificación

Originalidad: Por el tiempo y lugar en que se realizó el presente estudio.

Relevancia Científica: Permitirá conocer las características clínicas, laboratoriales, tratamiento de los pacientes con Síndrome Uremico Hemolítica en población pediátrica, lo cual nos facultará anticiparnos en su prevención así como en realizar un diagnóstico adecuado, comparando y entendiendo las tendencias actuales de dicha enfermedad en nuestra ciudad ya que los estudios realizados sobre frecuencia, incidencia y prevalencia de el síndrome Uremico Hemolitico, no sólo en Arequipa sino también en el Perú, son escasos.

Social: Debido a que el Síndrome Urémico Hemolítico puede llegar a producir en los niños limitaciones personales y sociales de no ser diagnosticado a tiempo ni recibir el tratamiento adecuado, lo cual llevaría a una Insuficiencia Renal Crónica e incluso necesidad de trasplantes renales, que condicionan negativamente su calidad de vida; así también influye sobre el resto de la familia convirtiéndose en un problema de salud pública.

Contemporánea: Debido a que en la medicina actual el nuevo objetivo es ser preventivo promocional, por ende este estudio permitirá fomentar este nuevo objetivo así como incentivar al conocimiento de la clínica de dicha enfermedad y las consecuencias de no recibir un tratamiento adecuado y oportuno.

Factibilidad: Porque se requiere la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, para lo cual se cuenta con las autorizaciones respectivas y la disponibilidad del autor.

• **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

- ANURIA: eliminación de orina de menos de 50 ml / día, $<0.5\text{cc/kg/hora}$
- CREATINIZACIÓN: aumento de 0.5 mg de creatinina en 24 hrs.
- OLIGOANURIA: eliminación de orina de menos de 400 ml / día, $<1\text{cc/kg/hora}$.
- VEROTOXINA: Citotoxina que reciben su nombre por su efecto citopático irreversible sobre líneas de células Vero.



2. Marco Conceptual

A) DEFINICIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una microangiopatía trombótica producida como consecuencia de una lesión en el endotelio capilar. Su sintomatología viene definida por la tríada: anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Es una entidad clínica y anatomopatológica caracterizada por la aparición brusca de anemia hemolítica y daño renal consecuencia de una microangiopatía de localización renal predominante pero que puede afectar también otros parénquimas como sistema nervioso central, intestino, páncreas, etc.(2)

Esta enfermedad sindrómica puede presentar dos formas, una típica de etiología infecciosa y de características endemoepidémicas, que está precedida por un período prodrómico con diarrea, generalmente sanguinolenta, y que puede presentar además fiebre, vómitos y dolor abdominal. La forma atípica puede ser desencadenada por distintos cuadros como neoplasias, hipertensión arterial, rechazo de trasplante renal, uso de anticonceptivos orales, drogas, post parto, etc.(8)

La asociación entre la infección por *Escherichia coli* y la necrosis cortical renal fue inicialmente notificada por Mc Kay, en 1954, en un lactante fallecido por gastroenteritis por *E.coli* O-111 que presentó una necrosis cortical renal bilateral. En 1955 Gasser et al. Describieron los primeros 4 casos de SUH, y de ahí el nombre de síndrome de Gasser, denominación de los años setenta. En 1957, Habib mostró las alteraciones histológicas de la enfermedad, clasificándola y jerarquizando la gravedad de las formas arteriales. En 1964, Carlos Gianantonio et al. Publicaron 58 casos y establecieron la diálisis peritoneal como tratamiento con una franca disminución de la mortalidad en fase aguda del 50% a 5%. En 1965, Barnard y Kibel vislumbraron la asociación entre la infección por *E.coli* y la posterior aparición de SUH, y en 1975 Kaplan describió las formas hereditarias y recurrentes de la enfermedad(7). En 1977, Konowalchuk aisló cepas de *E. coli* productoras de verotoxinas con las mismas características que las shigatoxina(Stx) y las llamó verotoxinas (VT). En el mismo año Klein describió SUH en infecciones causadas por *Streptococcus Pneumoniae*.(2). Todas las asociaciones circunstanciales, así como las especulaciones acerca de la etiología, finalizaron en 1983 cuando Karmali et al. Demostraron el papel de *E. coli* como productora de verotoxina en la patogenia de SUH postenteropático(6).

B) EPIDEMIOLOGÍA

Recientemente la incidencia de SHE en niños se ha elevado y en la actualidad constituye la principal causa de Insuficiencia renal Aguda (IRA) en este grupo de población varios brotes epidémicos en los años 1992 y 1993 se atribuyeron a hamburguesas mal cocidas contaminadas con *E. coli* cepa O157:H7(9).

Afecta principalmente al lactante y al niño antes de los 2 años, la edad promedio es 12, 5 meses. La relación hombre /mujer es de 1:1 (10). La tendencia familiar encontrada es del 7%. Se presenta en cualquier época del año. Mortalidad del 2 al 5%. Desarrollan insuficiencia renal crónica del 4 al 6%. El 3-5% de los niños mueren en la fase aguda de la enfermedad y un porcentaje similar desarrolla insuficiencia renal crónica terminal.

El SHE predomina claramente en Argentina con una incidencia entre 7-10 veces mayor que en las zonas de mayor riesgo del resto del mundo con 13,9 casos por 100000. Desde 1964 hasta la fecha se ha superado los 7000 casos entre los principales centros pediátricos. Canadá tiene una incidencia de 1,4 y en Inglaterra de 1.1; también es frecuente en Sudáfrica, Holanda Francia, la Costa oeste de Estados Unidos y Australia.(2).

En Argentina, donde el SUH es endémico, se producen aproximadamente 400 casos nuevos por año. La enfermedad constituye la primera causa de insuficiencia renal aguda en la edad pediátrica y la segunda de insuficiencia renal crónica(9). El SUH es responsable del 20% de los trasplantes renales en niños y adolescentes²⁴. En estudios realizados en la década del 90, se encontraron evidencias de infección por STEC en 59% de los casos de SUH, y *E. coli* O157 fue el serogrupo prevalente. La tasa de notificación para el año 2005 fue de 13.9 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años, valor 10 veces superior al notificado por los países industrializados. Se notificaron 464 casos de los cuales el 52% correspondió al sexo femenino, y el 62% a niños menores de 2 años, con una edad promedio de 29.0 ± 26.3 meses [rango 1-180 meses]. El 55% ocurrió durante los meses cálidos. La letalidad en la fase aguda fue del 3.4%.

Si bien la mayor incidencia es en verano, se registran casos durante todo el año. No hay predominio de sexo y es igualmente frecuente en zonas urbanas y rurales(2).

C) AGENTE ETIOLOGICO

Se ha reconocido a *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC), como agente causal de la forma postentérica de SUH(11). Otros agentes infecciosos como *Shigella dysenteriae* tipo 1, *Campylobacter* sp., *S. pneumoniae*, entre otros, han sido asociados a casos de SUH. *Escherichia coli* O157:H7, identificado por primera vez como patógeno humano en 1982, es el serotipo prevalente asociado a grandes brotes y casos esporádicos de colitis hemorrágica (CH) y SUH (12). Sin embargo, más de 100 serotipos poseen un potencial patogénico similar. A un subgrupo de serotipos de STEC (O26:H11; O103:H2; O111:NM; O121:H19; O145:NM; O157:H7), asociado a enfermedad severa en el hombre, se lo denomina *E. coli* enterohemorrágico. Recientemente, Karmali y col.(13) clasificó a las cepas STEC en cinco sero-patotipos (A-E) teniendo en cuenta su potencial patogénico y epidémico, su asociación a enfermedades severas en el hombre y su capacidad para producir brotes.

La habilidad de las cepas STEC para causar enfermedad está relacionada con su capacidad para secretar Stx1, Stx2 y sus variantes, responsables del daño del endotelio vascular. Hasta el presente están descriptos los siguientes tipos de toxinas: Stx1, Stx2, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, Stx2g, y Stx2h, los cuales incluyen 25 variantes de genotipos de *stx5*.

Otro factor de virulencia es una proteína de membrana externa de 94-kDa, llamada intimina, codificada por el gen *eae* localizado en la isla de patogenicidad LEE (del inglés, locus of enterocyte effacement). Este locus está asociado con la adherencia íntima de la bacteria a la célula epitelial, la iniciación de las señales de transducción, y la desorganización de las microvellosidades con la formación de la lesión AE (del inglés, attachingand- effacing). La presencia de LEE le confiere a las cepas STEC una mayor virulencia, pues los serotipos LEEpositivos aparecen más comúnmente asociados a brotes y casos de SUH que los serotipos LEE-negativos.

Sin embargo, la presencia de LEE no es esencial para la patogénesis, pues se han notificado casos de enfermedad humana severa, incluyendo casos esporádicos de SUH y brotes, asociados a cepas STEC LEEnegativas.

Distintas proteínas han sido propuestas como nuevas adhesinas, incluyendo Iha, Efa1, LPFO157/OI-141, LPFO157/OI-154, y LPFO113, codificadas en regiones de las islas de patogenicidad del cromosoma de *E. coli* EDL933, mientras que otras tres adhesinas - ToxB, Saa y Sfp- están codificadas en el megaplásmido de STEC(14).

Algunas cepas STEC producen una enterohemolisina (EHEC-Hly), codificada en el gen *exhA* del megaplásmido de 90-kb, la cual estaría involucrada en la patogénesis⁸. Este plásmido también porta los factores de virulencia *espP* (serina proteasa extracelular), *katP* (catalasaperoxidasa), *etp* (sistema de secreción tipo II).

La comprobación que hizo Karmali en 1983⁽¹⁵⁾ de la relación entre el SUH y la infección por VT es el acontecimiento mas transcendental en el conocimiento de esta enfermedad. Las VT son toxinas que reciben este nombre por su efecto citopático irreversible sobre líneas de células Vero, y se ha comprobado que tienen el mismo efecto sobre las células HeLa. Son exotoxinas codificadas en el ADN de los bacteriófagos e incorporadas en el genoma de un numero restringido de serotipos de E.coli. La que mejor se ha identificado es la VT1, conocida como Shiga like toxina (SLT) por la similitud con la toxina de *S. dysenteriae* tipo 1, que consta de dos fracciones: la cadena A, que a través de su fracción activa A1 penetra en el enterocito e inhibe la síntesis proteica, causando la muerte celular, la fracción B, con varias subunidades, que es responsable de la adhesión de la toxina a los receptores de los grupos sanguíneos P de los eritrocitos. Estos receptores funcionales del eritrocito son glucolípidos que poseen un disacárido terminal común, Gal alfa 1-4 Gal, e incluye dos tipos distintos de receptores: galabiosil ceramida y globotriosil ceramida (Gb3). Se encuentran en todo el organismo aunque predominan en la medula y la corteza renal, en las células epiteliales tubulares y en las células intestinales del colon.

También se ha identificado la llamada SLT II o VT II, que es la mas agresiva y frecuente en Argentina.

Los mayores productores de VT son los serotipos de E. coli O157:H7 y O26:H11, aunque se encuentra con frecuencia el serotipo O145 NM. Además de *S. dysenteriae*, son productoras de VT algunas cepas de *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Shigella boydii*. La infección por E. coli productore de VT se asocia con diversas enfermedades cuyo espectro clínico incluye diarrea inespecífica, colitis hemorrágica, y SUH. Algunos niños sólo presentan colitis hemorrágica, proceso autolimitado que se present clínicamente con cólicos y diarrea mucosanguinolenta. Otro grupo de niños desarrolla el SUH.

D) RESERVORIOS Y VIAS DE TRANSMISION

Numerosos estudios realizados en diferentes países, incluyendo a la Argentina, permitieron confirmar el rol del ganado vacuno como principal reservorio de STEC, aunque las ovejas y las cabras también son descriptos como reservorios importantes. En un estudio realizado por Meichtri y col.(16) en la Argentina, la frecuencia de detección de STEC en terneros a nivel de playa de faena de un frigorífico para consumo interno fue del 38.5% de no-O157 y del 0.5% de O157:H7. Se aislo STEC O146:H25 de un roedor autóctono, lo cual sugiere que los roedores podrían ser portadores y eventuales transmisores de este patógeno. La principal vía de transmisión de STEC O157 y no-O157 son los alimentos contaminados, como por ejemplo, carne molida, productos cárnicos crudos o insuficientemente cocidos, hamburguesas, embutidos fermentados, morcilla, leche no pasteurizada, yogur, quesos, mayonesa, papas, lechuga, brotes de soja y alfalfa, jugos de manzana no pasteurizados, y agua, entre otros^{13, 14, 15}. La contaminación de los alimentos se debe principalmente al contacto con las heces del ganado bovino. En la Argentina, se detectó STEC no-O157 en el 8.4% de hamburguesas supercongeladas y STEC O157 en el 3.9% de productos cárnicos a nivel de boca de expendio⁽¹⁷⁾.

Otras formas de transmisión incluyen el contacto directo del hombre con los animales, la contaminación cruzada durante la preparación de alimentos, y la transmisión persona a persona por la ruta fecal-oral. Es importante destacar que la dosis infectiva capaz de ocasionar enfermedad por parte de este grupo bacteriano es de 10 a 100 bacterias por gramo de alimento. La contaminación fecal del agua puede deberse a la descarga de materia fecal en aguas de recreación o en aguas de pozo que son consumidas sin previo tratamiento de purificación. En Argentina se aisló *E. coli* O157:H7 en el Río de La Plata, en áreas cercanas a las tomas de agua de los centros de purificación para el consumo humano. En 2 brotes ocurridos en jardines maternos de Entre Ríos y Santa Fe¹⁹, los casos de SUH y diarrea sanguinolenta asociados a la infección por STEC estuvieron vinculados epidemiológicamente al uso de piletas o piletines comunitarios. En particular en estos brotes, se hipotetizó la posibilidad de ocurrencia de “accidentes fecales” por parte de algunos niños pequeños que aún no controlaban adecuadamente los esfínteres. A pesar de que *E. coli* O157:H7 es susceptible al agua clorada, cuando el mantenimiento desinfectante de las piletas de natación es inadecuado, pueden llegar a ocurrir brotes debido a un ineficiente sistema de control de las mismas.

Se debe enfatizar que también pueden constituir riesgo de transmisión aquellos individuos que están recuperándose de un episodio diarreico, pues pueden seguir eliminando gérmenes. El personal y los niños con diarrea, que asisten a instituciones de cuidado diario, no deben reincorporarse a esos centros hasta la resolución de los síntomas, tengan o no identificado el patógeno. Además, dado que la excreción de STEC puede ser intermitente y prolongada, no debe permitirse el reingreso a dichas instituciones de todo niño o adulto con infección por STEC, sintomático o asintomático, hasta no tener dos coprocultivos negativos sucesivos con intervalos de 48 horas entre ellos.(17)

e) FISIOPATOLOGÍA

La lesión endotelial es el eje de las alteraciones que desencadenan los acontecimientos fisiopatológicos en el SUH.(2).

El rol de la injuria endotelial: La mayoría considera a la injuria endotelial como el factor central y probablemente el elemento que ostiene el proceso microangiopático. No obstante en 1942 se sugirió que la activación endotelial microvascular es el evento primario que causaba el posterior depósito plaquetario en arteriolas y capilares con el “clearance” secundario de un enorme número de plaquetas de la circulación. En la actualidad los agentes que han sido asociados con la enfermedad, todos son tóxicos para el endotelio microvascular.(18). Además el plasma de los pacientes con SUH, induce apoptosis de células endoteliales humanas de la microvasculatura renal y cerebral, no así en los grandes vasos.

Agentes que intervienen en el daño endotelial y la activación:

Shigatoxinas: Konavalciuk observó que las cepas de E.coli aisladas de heces humanas provenientes de casos de diarrea, producían una toxina similar a la producida por un tipo de Shigella dysenteriae (tipo 1) llamada shigatoxina o Stx, la que resultaba citopática para las células Vero (células de riñón de mono africano). Subsecuentemente esta toxina recibió diferentes nombres, tales como Toxin Shiga- Like, SLTx o Verotoxina. En 1978 Koster y colaboradores(18) propusieron que una toxina circulante fuese a causa de la colitis, hemólisis e insuficiencia renal presente en niños con SUH y evidencia de infección con Shigella dysenteriae tipo I. pocos años después un estudio caso control de Riley y colaboradores (19) encontró una fuerte asociación entre colitis hemorrágica e ingestión de hamburguesas contaminadas con E. coli O157:H7. El aislamiento posterior de la misma cepa de E.coli, con únicas propiedades fermentativas

del sorbitol, en la mitad de 47 niños con diarrea y en ninguno de los sujetos sanos usados como control sugirió una fuerte relación de causa efecto entre la ingestión del alimento contaminado y la colitis hemorrágica (19). En el mismo periodo Karmali y colaboradores demostraron actividad de la STX en filtrados de heces, como así también un aumento en el título sérico de anticuerpos neutralizantes de la Stx en niños con infección por E.coli O157:H7 y diarrea esporádica asociada con SUH(20) de esta manera casi 60 años después de las observaciones de Adams y colaboradores, estos hallazgos suministraron una demostración definitiva del rol directo de una toxina bacteriana (Stx) en la patogénesis del SUH. Al momento, más de 100 serotipos de E.coli han sido demostradas productoras de Stx, pero sólo unas pocas de ellas han sido involucradas en enfermedades humanas. El serotipo O157:H7 es por lejos el patógeno más común en USA y Europa, pero otras cepas especialmente el serotipo O111:H son frecuentemente reportadas en otras áreas del mundo. Es de notar que las cepas de E.coli O157:H7 aisladas de pacientes con SUH generalmente producen ambas serotoxinas Stx 1 y Stx2. En una reciente epidemia de colitis hemorrágica producida por Stx 1 ningún paciente desarrolló SUH, lo cual podría sugerir que la Stx 2 de la E.coli es el patógeno principal en la mayoría de los casos de SUH.

La verotoxina se une a sus receptores agrediendo a la célula al inhibir la síntesis proteica. Estos receptores están presentes en la membrana de los eritrocitos de los subgrupos sanguíneos P1 y Pk. El 70 – 80% de la población es P1 positiva. La presencia de estos receptores en el eritrocito neutraliza la acción de las toxinas y disminuye su agresividad. Los niños con grupo sanguíneo P negativo desarrollan formas más graves.(2)

La lesión tóxica de la célula endotelial da lugar a una serie de mecanismos funcionales y humorales que en definitiva conducen al depósito local de fibrina y a la inhibición de la fibrinólisis, con participación de numerosos factores cuyo papel se analizará más adelante. (2)

La secuencia de eventos que unen la infección con E coli a las manifestaciones de la enfermedad no son completamente conocidas. Luego de la ingestión oral de alimentos o agua contaminada, la E.coli O157:H7 alcanza el intestino y se adhiere firmemente a las células epiteliales de la mucosa intestinal. La adhesión a través de una proteína externa de membrana de 97 kda llamada intimina, produce una lesión característica de adhesión y esfacelo destinada a prevenir la expulsión del microorganismo. La rotura consecuente del borde en cepillo es suficiente “per se” para ocasionar diarrea sanguinolenta. Sumado

a esto, *E. coli* O 157:H7 (como así también otros serotipos productores de Stx como *E. coli* O111, y las no móviles O26: H11 o O103:H2) pueden producir grandes cantidades de Stx, la cual atraviesa las células epiteliales polarizadas gastrointestinales, probablemente través de la vía transcelular, para luego arribar la circulación general. La vía de transporte de la toxina desde el intestino hacia los diferentes órganos es aún desconocida, no obstante nunca fue detectada toxina libre en circulación en pacientes con SUH. Un reciente estudio observó *in vitro* una rápida unión de la Stx a los leucocitos polimorfonucleares (PMNs), no así a los hematíes, monocitos, plaquetas y lipoproteínas (22). El receptor de los PMN para la Stx, tiene 100 veces menor afinidad por la toxina que el receptor de alta afinidad (globotriaosylceramide) presente en las células endoteliales glomerulares. Como consecuencia de ello, al menos *in vitro*, los PMNs cargados de toxina transfieren el ligando a las células epiteliales glomerulares lo cual promueve la muerte celular (22). Si el proceso demostrado *in vitro*, ocurriese *in vivo* podría explicar el rápido clearance plasmático de la toxina y su consecuente liberación en los órganos blanco, donde la toxina ejerce su efecto citopático.

Estos estudios tomados en conjunto sugieren que el aumento en la regulación de la producción de citoquinas, activación de los PMN y el incremento en la actividad oxidativa, potencian los efectos citopáticos directos de la Stx, todo lo cual sirve para amplificar el daño vascular y alterar el fenotipo normal de la tromboresistencia de las células endoteliales (23). Existe evidencia experimental que demuestra la coincidencia en los sitios de expresión de la Gb3 con los sitios de daño tisular producidos por la Stx (18). Luego de una provocación con Stx-1 purificada de *E. Coli* O157:H7, los conejos presentan alteraciones neurológicas y entéricas que se manifiestan con edema endotelial y oclusión de las plaquetas arterias y arteriolas, pero son signos de compromiso renal. En humanos el receptor Gb3 se expresa en la membrana de las células epiteliales y endoteliales de la mucosa y submucosa gastrointestinal respectivamente y en las células endoteliales y tubulares renales, particularmente en la corteza renal. Un estudio reciente demostró que la Stx injuria directamente las células del túbulo proximal y este efecto aumenta ante la presencia de IL-1 y lipopolisacáridos. El aumento de la liberación local de mediadores inflamatorios también puede contribuir a la injuria tisular renal. A pesar de la expresión escasa de receptores de Gb3 en el sistema nervioso central, los humanos adultos pueden desarrollar lesiones cerebrales secundarias a Stx producida por la infección de *E. Coli* (24), que podría ser facilitada por el efecto facilitador en la liberación local de mediadores inflamatorios de la Stx.

También veremos que tiene un papel definido las endotoxinas bacterianas (LPS) ya que se sineergizan en el daño inicial a los orgaos blanco, incluido el riñón. Los LPS susceptibilizan a las células endoteliales a la apoptosis cuando son expuestas a cantidades picomolares de Stx. Además los LPS provenientes de E.Coli productoras de STx activan a los PMN a liberar TNF a, IL-1, elastasa y radicales libres que son altamente tóxicos para el endotelio microvascular(25).

Las plaquetas, su consumo, se debe al daño endotelial protrombotico demostrado in vitro en células endoteliales, y por otra parte, al efecto directo de las VT que al unirse al receptor Gb3 de las pplaquetas induce un aumento de la agregabilidad plaquetaria. El tiempo de vida de las plaquetas esta acortado, con secuestro en el bazo y el hígado, y aparecen plaquetas hipogranulares. Disminuyen componentes intraplaquetarios (ADP, serotonina) y aumenta el tromboxano A2. Estos fenómenos se asocian con un aumento de factores derivados de las plaquetas, como el factor 4, la tromboglobulina beta y la Pselectina. Estas alteraciones llevan a lo que se conoce como plaquetas “exhaustas”, que conllevan graves alteraciones metabólicas y funcionales. La recuperación el número de plaquetas no garantiza que éstas estén funcionalmente recuperadas, y no existen datos del tiempo en que las plaquetas recuperan su función. Se describe un factor agregante de plaquetas (FAP) en niños con Suh epidémico. Su aparición estaría relacionada con la acción de las VT y de los multímeros del factor de Von Willebrand (FVW).

Las neuroaminidasas bacterianas, Klein y colaboradores encontraron el antígeno Tomsen –Friedenreich en hematíes y en los glomérulos de un niño de 1 año que murió de SUH secundario a neumonía neumocócica y sepsis. Estudios posteriores demostraron la presencia de actividad de la neuroaminidasa en infiltrados de suero libres de microorganismos en tres niños con SUH asociado a infección por streptococo pneumoniae, pero no en filtrados de suero de grandes series de niños con infección por streptococo pneumoniae sin evidencia de SUH. Puesto que el antígeno de Thomsen –Friedenreich se encuentra normalmente cubierto por moléculas de ácido siálico, se ha especulado que la neuraminidasa derivada del streptococo pneumoniae, al remover el ácido siálico de las células, expone este antígeno oculto a los anticuerpos circulantes preformados Ig M. luego de la unión de la IgM al antígeno de Thomsen-Friedenreich expuesto sobre las plaquetas y la superficie endotelial, se podría causar agregación plaquetaria y daño endotelial. La unión de la Ig M a los antígenos que se expresan en los

hematíes circulantes puede explicar la reacción Coombs positiva que frecuentemente se observa en pacientes con SUH inducido por neurominidasa.

Los leucocitos polimorfonucleares también desempeñan un papel protagonista en la fisiopatología del SUH. Su mecanismo básico es la liberación de oxígenos, sustancias tóxicas y productos lisosómicos tales como la elastasa. Los neutrófilos se adhieren al endotelio por moléculas de adhesión como el antígeno asociado a la función de leucocito (LFA-1) y sus receptores celulares tales como las moléculas de adhesión de los leucocitos (ELAM-1) y moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1). Las evidencias sobre el papel de los polimorfonucleares demuestran la lesión del endotelio por los PMN activados. La elastasa es la mayor proteína lisosomal liberada por los neutrófilos activados y está ligada a la circulación a antiproteinasas, en especial a la alfa 1 antitripsina. La IL-8 una citocina producida por los monocitos, es un activador selectivo de los PMN y de la liberación de enzimas lisosomales; participa activamente en la respuesta inflamatoria de los polimorfos nucleares a través de los LPS, la IL1 y el FNT- ∞ . Los leucocitos PMN tienen un papel importante en la inducción del daño celular en el SUH mediante la liberación de radicales libres de oxígeno y proteasa. La infiltración leucocitaria en las lesiones es tan prominente que inicialmente se creyó que la VT ejercía su acción mediada por la acción de los leucocitos PMN. De hecho, estudios de nuestro grupo han demostrado un estado de activación de los neutrófilos en el SUH D+ que puede contribuir a los trastornos funcionales observados(26).

Niveles aumentados del malonaldehído, indicando peroxidación lipídica, demuestran la generación de daño oxidativo en el SHU. El daño inducido por especies reactivas de oxígeno está facilitado por bajas concentraciones de enzimas antioxidantes. Entre estas últimas se ha demostrado que los eritrocitos de niños con SUH presentan una reducción de la dismutasa del superóxido, la catalasa y la glutatión peroxidasa con la consiguiente predisposición a hemólisis.(2)

Al mismo tiempo también veremos consumo de complemento ya que ante una agresión endotelial inicial de cualquier origen, la activación de plaquetas y leucocitos contribuye a promover la formación de convertasa C3bBb, la cual a su vez lleva al clivaje del tercer componente del sistema de complemento (C3) a su forma activa C3b, disponible para reaccionar con cualquier superficie celular o nucleófilo de membrana(26). La hipocomplementemia se encuentra en diversas formas de SUH. Los depósitos granulares de C3 en glomérulos y arteriolas de pacientes con SUH asociado a diarrea como así también en formas del adulto, y la presencia de productos de degradación de C3 en el

suero de estos pacientes , fueron interpretados como un reflejo del consumo del complemento en la microcirculación(26). A diferencia de las formas de SUH asociado con Stx o las formas esporádicas en los cuales el nivel de complemento retorna a la normalidad en la remisión, en los casos recurrentes o familiares el C3 remarcablemente reducido.

En pacientes con SUH, a diferencia de sujetos sanos, se detectaron en plasma multímeros ultralargos, similares a los almacenados en las células endoteliales y plaquetas. La presencia en estos pacientes de multímeros ultralargos circulantes, los cuales in vitro son capaces de inducir agregación plaquetaria más eficientemente que los multímeros normales, fue interpretado como una evidencia de su rol patogénico en la trombosis microvascular(27). Estos multímeros ultralargos fueron encontrados en pacientes en la etapa aguda, no así en la remisión, lo que sugiere una liberación masiva de ellos de las células injuriadas que sobrepasa transitoriamente la capacidad proteolítica del plasma. En los casos con tendencia a la recurrencia se encuentran multímeros ultralargos tanto en la etapa aguda como en la remisión, lo que fue interpretado como un estado de perturbación endotelial persistente.

No puede ser el único responsable de la trombosis microvascular. Un hallazgo constante en la fase aguda de las diferentes formas de SUH es la presencia de multímeros de bajo peso molecular junto con una disminución de los de alto peso molecular, lo cual refleja un aumento en la actividad proteolítica de fragmentación de la molécula(28). La fragmentación excesiva del factor de von Willebrand, que solo ocurre en la fase aguda de la enfermedad, acompañada de un incremento relativo de los fragmentos que sólo pueden provenir del clivaje de la subunidad nativa. La subunidad nativa de 225kD está disminuida en su cantidad relativa en inmunoprecipitados del factor de Von Willebrand, lo cual puede tomarse como evidencia adicional de la fragmentación incrementada del factor de von Willebrand.

También encontramos predisposición genética, como anomalías congénitas del complemento, desde 1974 tanto de manera esporádica (26) como familiar, han sido reportados en casos de SUH, niveles séricos reducidos del tercer componente del sistema de complemento(C3) el hallazgo que más del 50% de los enfermos con SUH familiar, en comparación con sólo el 10- 20% en las formas no familiares experimenta repetidas recurrencias, es consistente con el hecho que la enfermedad es una anomalía congénita hereditaria. Esta anomalía genética, involucra probablemente al sistema de complemento, como lo sugieren los bajos niveles de C3 los cuales resultaron en una

gran serie de pacientes extremadamente bajos en comparación con los controles. Los niveles reducidos de C3 encontrados en los casos reportados y sus familiares, no así en los controles y sus familiares también podrían indicar que el efecto se agrupa en las familias. El hecho que bajas concentraciones de C3 estén fuertemente asociadas con la enfermedad, sugiere aún más convincentemente una estrecha asociación entre los bajos niveles de C3 y las manifestaciones de la enfermedad (29). Por otro lado, los bajos niveles de C3 de las series precedentes no dependen del consumo de complemento en el contexto de un proceso microangiopático subyacente, ya que en ningún paciente al momento del estudio presentaba signos de enfermedad aguda y solamente dos presentaban niveles de LDH moderadamente aumentados(29).

Se sabe que los niveles reducidos de C3 acompañan la fase aguda del SUH asociado a diarrea y también al idiopático (26), y esto refleja un consumo del mismo en la microcirculación. La liberación aumentada de productos de clivaje del complemento (incluidos C3a-C5a) secundarios a una activación descontrolada del sistema de complemento, pueden contribuir al proceso microangiopático al estimular la activación de los neutrófilos, la adhesión de los fagocitos al endotelio vascular o la agregación plaquetaria y además injuriar directamente al endotelio vascular o la agregación plaquetaria y además por injuriar directamente al endotelio a través de la producción del complejo de ataque de membrana C5b-9(26). Se ha sugerido un defecto hereditario en la síntesis de C3 como explicación a la disminución de C3 en el suero (29), pero en la actualidad existen datos mucho más convincentes que los bajos niveles de C3 en el SUH derivan tanto de una falta, como de una función alterada del factor H, esta es una proteína reguladora que inhibe la activación del sistema del complemento a través de la vía alterna (30). El análisis mediante inmunodifusión radial y Western-blot de dos individuos afectados de una misma familia identificó valores circulantes de factor H extremadamente bajos en tanto que se mostraron moderadamente bajos en dos individuos sanos de la misma familia. En esos pacientes la actividad del cofactor del factor H medida como la capacidad de esos pacientes la actividad del cofactor del factor H medida como la capacidad de degradar C3b se mostró también reducida. En otras familias, la concentración del factor H resultó normal(29), no obstante los valores sérico normales no necesariamente excluyen una anormalidad bioquímica subyacente en el factor H circulante. El factor H tiene varias actividades biológicas: previene la formación del complejo C3bBb y acelera la disociación del Bb de la C3 convertasa; actúa como un cofactor para el factor I, el cual degrada C3b (30). La exposición

intercurrente de agentes potencialmente tóxicos para el endotelio vascular tales como ciertos virus o bacterias, toxinas, inmunocomplejos y drogas citotóxicas(31), pueden iniciar una trombosis intravascular local la cual promueve la formación de C3bBb y el depósito de complemento dentro de los vasos capilares. En condiciones normales, el factor H al modular la actividad de C3bCb (32) puede limitar efectivamente el depósito de complemento y la posterior extensión del proceso. Por el contrario, cuando la biodisponibilidad y/o la actividad del factor H se encuentra congénitamente alterada, la formación de C3bBb y e depósito de complemento puede tornarse incontrolado con la posterior extensión del proceso microangiopático hacia la manifestación completa de la enfermedad.

F. CUADRO CLÍNICO

El SUH se clasifica según el niño tenga o no diarrea hemorrágica en el pródromo de la enfermedad, en diarrea positiva (D+) o típico y diarrea negativa (D-) o atípico. La primera se manifiesta con diarrea hemorrágica, dolor abdominal, distensión, vómitos y fiebre. Es importante rescatar el antecedente de la presencia de sangre en la materia fecal, que pueda manifestarse como una mucosidad rosada, o deposiciones que contengan cantidades variables de sangre. La intensidad de la sangre es variable; leve 3 o 4 días, autolimitarse y remitir, o bien pueden desencadenarse complicaciones relacionadas con la afectación del tubo digestivo, especialmente en colon; asimismo, los pa cientes pueden presentar infartos colónicos, hemorragias y necrosis intestinales(2). El prolapso rectal es una manifestación frecuente; aquí es preciso extremar la precaución en el diagnóstico diferencial con cuadros quirúrgicos tales como invaginación intestinal, apendicitis o vólvulos. Es rara la deshidratación.

Los síntomas tempranos: fiebre, diarrea, irritabilidad, debilidad, letargia, sangre en heces, heces con mal olor.)

Los síntomas posteriores son: gasto urinario bajo (oliguria), gasto urinario nulo(anuria), palidez, distensión abdominal o aumento en el perímetro abdominal(por el bazo e hígado que aumentan de tamaño), petequias, ictericia, disminución del nivel de conciencia, convulsiones(1)(2). Encontramos hipertensión arterial por sobrecarga de volumen y aumento de renina, arritmias más por hiperpotasemia, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar (1)(2).

Las alteraciones neurológicas pueden ir desde una ligera irritabilidad hasta convulsiones y coma; atribuidas a alteraciones del medio interno como hiponatremia, hipocalcemia y acidosis metabólica y daño anatómico por la MAT cerebral (2)(29).

En el SHU Idiopático o atípico: aquel que no tiene relación con las estaciones del año, comienzo insidioso, sin antecedentes de diarrea y puede ser precedido por síndrome nefrótico. Es una enfermedad ocasionalmente familiar, tiene tendencia a las recaídas y un mal pronóstico al compararse con el SUH asociado a Stx. Las infecciones del tracto respiratorio pueden desencadenar la enfermedad en cerca del 30% de los casos. El cuadro clínico se asemeja a la PTT: un tercio de los pacientes tiene compromiso del sistema nervioso central al inicio de la enfermedad con convulsiones y alteraciones de la conciencia que persisten a pesar de la corrección de la hipertensión y las complicaciones metabólicas de la insuficiencia renal(28).

También hay el SUH recurrentes: estas van en forma creciente, los episodios de recurrencia se separan por un periodo de 4 semanas o más aparente resolución y deben distinguirse de las verdaderas recaídas del mismo episodio inicial, en el que usualmente el tratamiento ha sido suspendido demasiado precozmente(2). También se habla de la recurrente crónica que se caracteriza por episodios frecuentes de recurrencia, recurriendo luego de periodos libres de síntomas de duración predecible, en la mayoría de 1 mes). En ellos la remisión definitiva es poco común y el pronóstico a largo plazo es malo.

G. LABORATORIO

Anemia, de instauración brusca, esquizocitos y eritrocitos fragementados, conocidos como “crenados”, aniso y poiquilocitosis, reticulocitosis mas de 5, policromatofilia y eritroblastos circulantes. Hematocrito desciende a valores entre el 18% y el 24%, disminución de la eritropoyetina. (2) prueba de coombs casi siempre negativa.(4)

Plaquetopenia, las plaquetas se encuentran disminuidas en su calidad y en su número, la recuperación se produce simultáneamente a la mejoría del cuadro general, y suele normalizarse en las primeras 2 semanas.

Se suele encontrar leucocitosis o reacción leucemoide. Si hay desviación izquierda y foco infeccioso administrar antibióticos.

Orina: hematuria y proteinuria en rasgo nefrítico.

Urea, creatinina: un aumento de 0.5 mg/dl indica disminución de la filtración glomerular en más del 70%y es la indicación mas frecuente de diálisis.

Pruebas de coagulación: PT, PTT, fibrinógeno son normales; su alteración debe hacer sospechar otro diagnóstico.(4)

Electrolitos: hiponatremia, hiperkalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia(4)(1)

Química sanguínea: como reflejo de hemólisis se puede detectar una hiperbilirrubinemia indirecta (rara vez excede los 2 o 3 mg/dl), así como una disminución de la haptoglobina. También encontramos una elevación de la DHL, cuya persistencia indica que la hemólisis continúa. No siempre son exámenes a solicitarse de inicio. (4)

Alteraciones de la coagulación: estas son poco llamativas, disminución del fibrinógeno y presencia de los productos de degradación de la fibrina (PDF) y el tiempo parcial de tromboplastina suelen ser normales. Actividad de la renina plasmática, esta elevada y contribuye en parte a la instauración de la hipertensión arterial.

Complemento: normal. Su disminución puede hacer pensar otra patología.

Proteinograma: al comienzo de la enfermedad, Ig G puede estar disminuida, mientras que la Ig A e Ig M están elevadas. Heces fecales, crecimiento de Escherichia coli O157:H7, así como la detección de la toxina en heces fecales y sangre. Solicitar coprocultivo en Agar Mc Conkey con el pedido de dosaje del tipo de cepa.(4)

H. TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento específico para el SHU, por lo cual la prevención sigue siendo la medida mas importante y de mayor costo beneficio.

En los casos donde el cuadro clínico es sugerente de esta patología, se recomienda la hospitalización con medidas de aislamiento entérico y medición frecuente de parámetros básicos como peso diario, balance hídrico y diuresis. Debe tenerse presente que u ascenso de peso no necesariamente traduce una sobrecarga intravascular en las primeras etapas de la enfermedad.

Es importante asegurar una buena via venosa para el aporte de volumen adecuado, transfusiones y, eventualmente, alimentación parenteral. Recientemente Ake y Cols, recomendaron la rehidratación y mantención intravenosa con cristaloideos isotónicos para obtener una óptima protección del riñón. En este estudio, aquellos pacientes cursando cuadros disentéricos por STEC y que recibieron esta expansión de volumen parenteral, desarrollaron un SHU con menor compromiso renal, y por ende, sin requerimiento de diálisis.

Si encontramos al paciente oligúrico y con evidencia de hipervolemia como edemas, hipertensión arterial y venosa, signos de sobrecarga cardiaca; se debiera iniciar la administración de furosemida en bolos de 1-2 mg/kg y, eventualmente, continuar con infusión i.v. continua de 0.1 a 0.3 mg/kg/hr. Si no hay respuesta diurética, la furosemida debiera suspenderse e iniciar una terapia de reemplazo renal agudo, usualmente diálisis peritoneal.

De los pacientes diagnosticados con SHU, aproximadamente 30 a 40% requerirá de alguna técnica de diálisis, especialmente relacionada a hipervolemias refractarias a diuréticos, alteraciones hidroelectrolíticas y/o ácido-básicas intensas, síndrome urémico o necesidad de espacio intravascular para transfusiones, fármacos y nutrientes.

Las indicaciones de eritrocitos deben indicarse con hemoglobina $< 7\text{gr/l}$, o antes si hay compromiso cardio-respiratorio que lo requiera. Debido al riesgo futuro de insuficiencia renal crónica y trasplante renal, los eritrocitos debieran ser irradiados y filtrados. No se debe transfundir plaquetas a menos que haya sangrado activo, trombocitopenia $< 20,000/\text{mm}^3$ con riesgo hemorrágico alto o se requiera realizar algún procedimiento invasor.

el tratamiento del SHU epidémico en la etapa aguda está orientada al manejo de la IRA, la anemia hemolítica, la hipertensión arterial, las manifestaciones y/o complicaciones extrarrenales.

Aporte de líquidos = pérdidas insensibles (PI) + pérdidas concurrentes (PC) + Déficit previo. Si el paciente está en IRA y deshidratado, se aportarán los líquidos necesarios hasta alcanzar la normohidratación. Si está anurico, sólo se aportarán las PI más las PC. El niño debe ser balanceado estrictamente cada 4-6 hrs.

Los trastornos hidroelectrolíticos generados por la caída de filtrado más frecuente son:

HIPERKALEMIA: potasio sérico igual o mayor a $5,5\text{ mEq/l}$, se administra: resnas de intercambio con calcio preferentemente, a 1g/kg/dosis , disminuyendo el potasio 1mEq/l , con cada dosis. Pueden repetirse las dosis con intervalos de 4 a 6 hrs. En situaciones poco frecuentes con K^+ sérico elevado y alteraciones electrocardiográficas, se administra gluconato de calcio al 10% a 1 ml/kg , por infusión lenta y control de la frecuencia cardiaca, glucosa insulina 1U de insulina corriente por cada 3g de glucosa infundida (aporte de glucosa 0.5g/kg/dosis).

HIPOCALCEMIA: Como en toda IRA, es frecuente observar en el SHU descenso de los valores del Ca^{++} sérico, generalmente, el niño no tiene síntomas ni signos relacionados con hipocalcemia. Es importante tener en cuenta que el Ca^{++} está unido a

la albúmina, por lo que una disminución de la albúmina sérica modifica la concentración de calcio que se está determinando. Por esto, debe realizarse la siguiente corrección por cada gramo de albúmina por debajo de 4, se debe sumar 0.8 al calcio sérico total.

ACIDOSIS METABÓLICA: generada por insuficiencia renal; si se inicia tratamiento dialítico, no se corrige la acidosis metabólica inicialmente y se aporta bicarbonato de sodio a 1-2 mEq/kg, con lo cual se bufferea la producción diaria de hidrogeniones. Si el pH es menor a 7,25 con riesgos para la contractilidad miocárdica, se prefiere corregir usando fórmula de exceso de hidrogeniones, y se mantiene la corrección hasta iniciar el tratamiento dialítico.

El manejo de la hipertensión corrigiendo la sobrecarga hídrica y en algunos casos mediante la utilización de agentes antihipertensivos como enalapril, propranolol, nifedipino, etc. El uso de antidiarreicos pueden incrementar el riesgo de megacolon tóxico(30). El uso de antibióticos para tratar la infección por E. coli O157:H7 han demostrado incrementar el riesgo de SUH 17 veces. La injuria a la membrana bacteriana podría favorecer la liberación de grandes cantidades de toxina preformada. Sumado a que la terapia antibiótica podría dar a E.coli O157:H7 una ventaja selectiva si estos organismos no son tan rápidamente eliminados como lo es la flora intestinal normal.(4) (2)(30).

El tratamiento primordial consistirá en combatir las complicaciones de la IRA (trastornos hidroelectrolíticos, ácido base, uremia, hipertensión, etc) y corregir la anemia. La diálisis peritoneal va a ser la medida más eficaz para corregir todas estas complicaciones y debe ser instaurada tan pronto como el paciente llegue a estar en oligoanuria. (4) (3) utilizamos líquido de diálisis peritoneal iniciando al 1.5% de concentración y aumentar a 2.5-4.25% de acuerdo a criterio médico, condición clínica del niño y balance positivo de la diálisis.

Usar 30-40 ml/kg de solución /kg por vez. 15 minutos de entrada, 15 minutos de salida; inicialmente 45 minutos en cavidad peritoneal, puede prolongarse hasta una o dos horas incluso indicarse un descanso de una o dos horas de acuerdo al trabajo de enfermería, criterio médico y condición clínica del niño. Agregar cefazolina 500mg/2l o realizar recuentos celulares de líquido peritoneal; 3ml de kalium, hipersodio y gluconato de calcio según condición del niño. O mismo que furosemida 20 mg/2 l o xilocaína 2 ml; según condición.

La diálisis controla las manifestaciones del estado urémico, al eliminar un inhibidor de la fibrinólisis fuera de la circulación por lo que permite que los mecanismos fibrinolíticos endógenos eliminen los trombos vasculares. Sus indicaciones son las siguientes(1)(4).

- Convulsión refractaria por uremia.
- HTA refractaria al tratamiento
- Insuficiencia cardiaca grave refractaria al tratamiento
- Hiperkalemia grave intratable
- Acidosis metabólica severa y refractaria al tratamiento
- Creatinización (aumento de la creatinina más de 0.5 mg/dl en 24 horas)
- Hiponatremia severa refractaria ue puede producir edema cerebral, herniación, enclavamiento y muerte.

J. PRONÓSTICO

Para poder descartar la presencia de hipertensión o la presencia de insuficiencia renal crónica se requiere de una observación de 6 meses. Las recidivas son raras (35). La evolución y pronóstico de la enfermedad dependerán de factores como: grado, tipo y severidad de lesión anátomo-patológica, precocidad del diagnóstico y efectividad del tratamiento y grado de recuperación de la alteración funcional en evaluaciones de 1 a 6 meses.

K. FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

Los factores de riesgo de daño renal son: anuria por más de una semana, en su gran mayoría estos niños necesitan diálisis prolongada y quedan con secuelas, presencia de hipertensión arterial por mucho tiempo, compromiso extrarrenal importante principalmente las neurológicas, presencia de enterorragia y prolapso, reacción leucemoide, la glomeruloesclerosis más el 50% demostrada por biopsia, es definitivamente mal pronóstico, duración de diálisis en mas de 50 baños, o si esta dura más de 14 días.

De acuerdo a un estudio hecho en Santiago de Chile para evaluar la evolución y los factores de mal pronostico es que concluyen lo siguiente, parámetros que nosotros tomamos para nuestro trabajo.

El pronóstico a corto plazo del SHU ha mejorado considerablemente en los últimos años, especialmente debido al mejor manejo de la falla renal aguda, sin embargo, poco se conoce del pronóstico a largo plazo; en las series anteriores publicadas no se analizó la evolución de la función renal a largo plazo. En nuestra serie la mortalidad temprana

fue de 2,7%, cifra menor a la reportada anteriormente por González F en 1981 y Cordero J en 1990 y similar a series extranjeras que describen una mortalidad entre 1,8% y 25%. Este amplio rango, se atribuye a que en las primeras series publicadas la terapia de sustitución renal no se realizaba, o se instauraba tardíamente, así como a la amplia variabilidad existente en los grupos estudiados en cuanto a severidad de la enfermedad en la etapa inicial.

El meta-análisis publicado recientemente por Garj A y col describe pérdidas entre 13 y 59% en series con más de 150 pacientes; lo que puede contribuir a una peor evolución a largo plazo por falta de prevención de la progresión de daño renal y del adecuado control de la hipertensión arterial. En nuestra serie, la pérdida fue del 43%.

La mayoría de los pacientes con seguimiento recuperó completamente la función renal, sin embargo, un 20% de los con seguimiento presenta alguna secuela renal al año de seguimiento, lo que corresponde al 11% de la muestra total. Las secuelas a largo plazo del compromiso renal y neurológico han sido analizadas en la literatura, pero no se hace diferencia entre los pacientes que se recuperan completamente en la etapa aguda de los que persisten con compromiso renal como proteinuria persistente o hipertensión arterial. Durante los últimos años varios estudios han intentado identificar marcadores de mal pronóstico de la enfermedad, siendo los resultados controvertidos, probablemente debido a la diversidad de factores considerados y características diferentes de las poblaciones analizadas. Se ha mencionado la anuria como un factor predictor negativo en la evolución de la enfermedad, lo que coincide con nuestra experiencia. El compromiso neurológico, manifestado por convulsiones se presentó en 23% de los casos totales, la presentación temprana y severa de síntomas del SNC es un factor que contribuye a las secuelas neurológicas a largo plazo; el análisis de correlación demostró que esta complicación representa en nuestra población, un factor de alto riesgo de daño renal a largo plazo, como también de mortalidad temprana. El compromiso renal que requirió terapia dialítica inicial se asoció fuertemente a una peor evolución; mientras que la necesidad de hemodiafiltración y plasmaféresis se asociaron a mayor mortalidad, en esta serie sólo 4 pacientes recibieron plasmaféresis.(36)

Si bien es cierto que la HTA se correlacionó con deterioro de la función renal en esta serie, algunos autores no la consideran como factor pronóstico debido a su etiología multifactorial. A pesar de que la sobrecarga de volumen secundaria a la insuficiencia renal aguda, es un factor importante en la génesis de la HTA, decidimos incluirla como

variable en el estudio de correlaciones debido que al año de seguimiento existe un número importante de pacientes que se mantienen hipertensos.

De los resultados podemos concluir que tanto la hipertensión arterial, la gravedad del compromiso renal representada por la necesidad de terapia dialítica, anuria y compromiso neurológico estarían asociados a mayor morbilidad, lo que coincide con lo reportado en la literatura extranjera. Los pacientes con manifestaciones de daño renal precoz como son la proteinuria o hipertensión arterial, podrían beneficiarse con el uso de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y más recientemente los antagonistas de los receptores de angiotensina II, los que han demostrado ser efectivos en el control de la proteinuria y por ende en la prevención de la progresión del daño renal. (36)

1) CARACTERISTICAS DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD EN ESTUDIO

El hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, perteneciente al MINSA, es una institución de salud de nivel III, lo cual le permite resolver situaciones médicas complejas referidas de establecimientos de salud de menor nivel y complejidad. Posee equipo y personal especializado que le faculta la complementación de estudios pertinentes para un diagnóstico más preciso de la patología en estudio. Cuenta con el servicio de estadística encargados de ordenar de acuerdo a patologías, nombre y número de historia clínica. Todo este sistema informático y organizacional facilita la obtención de datos y análisis de los mismos. La información obtenida nos dará un mayor alcance sobre la casuística de la población en estudio.

3. Análisis de Antecedentes Investigativos

3.1. Autor: Dr. Marco Antonio Andrade Ortiz

Título “Síndrome Urémico Hemolítico en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo: Factores asociados a secuelas, determinantes epidemiológicas clínicas y terapéuticas”

Fuente: Biblioteca de Universidad Católica de Santa María

Resumen: El presente trabajo de investigación tiene como objetivo el estudio del Síndrome urémico hemolítico haciendo hincapié en los factores que de presentarse podrían llevar al desarrollo de secuelas crónicas o complicaciones como insuficiencia renal crónica o complicaciones como insuficiencia renal crónica hipertensión arterial, hematuria y otros; además de sus características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento. Se estudiaron 38 casos desde el año 1993 hasta el año 2002, quienes constituyen a todos los niños del servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo cuyo diagnóstico al alta haya sido Síndrome Urémico Hemolítico. Se encontró una media de edad de presentación 1.83 años, con predominancia del sexo femenino 2:1, siendo el antecedente de diarrea muy importante: 92.1% y mostrando predominancia estacional. El 73.7% de pacientes presentó la forma clínica catalogada como típica con anemia, plaquetopenia y falla renal aguda, además de hiperkalemia en un alto porcentaje. El manejo terapéutico se basó en el uso de hidratación parenteral en el 100% de pacientes, transfusión de hemoderivados, uso de medicamentos antihipertensivos, siendo la asociación de nifedipino y captopril la más usada y el uso de diuréticos en el 84.22% de pacientes. Se decidió la utilización de diálisis en el 60.52% de pacientes, siendo su principal indicación la creatinización. Los factores de riesgo para secuelas, como insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial o hematuria, hallados en el estudio fueron: creatinización en el 56.23%, reacción leucemoide en el 23.7%, uremia prolongada 21.1% y convulsiones tridias en 18.42%. Concluimos que el antecedente de diarrea es muy importante en el Síndrome Urémico Hemolítico y es más frecuente en el sexo femenino, la forma clínica más frecuente es la típica, el tratamiento de base fue la hidratación parenteral, transfusión de hemoderivados y otros según la clínica del paciente. La creatinización fue la principal indicación de diálisis, los factores de riesgo de secuela más importantes fueron la creatinización seguida de la reacción leucemoide, la mortalidad hallada fue de 5.26% y se hizo biopsia renal en el 2.63%.

3.2 **Autor:** marta rivas, laura balbi, elizabeth s. Miliwebsky, beatriz garcia, monica i. Tous, nelida a. Leardini, monica a. Prieto, german m. Chillemi, maria e. T. De principi

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. ANLIS-
DR. CARLOS G. MALBRÁN, MINISTERIO DE SALUD Y ACCIÓN
SOCIAL, BUENOS AIRES; HOSPITAL PEDIÁTRICO DR. HUMBERTO J.
NOTTI, MENDOZA

Título:

SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN NIÑOS DE MENDOZA,
ARGENTINA. ASOCIACION CON LA INFECCION POR ESCHERICHIA
COLI PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA

Fuente: *MEDICINA* - Volumen 58 - N° 1, 1998

MEDICINA (Buenos Aires) 1998; 58:1-7

Resumen: *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC) ha sido asociado con la etiopatogenia del síndrome urémico hemolítico (SUH). El objetivo fue caracterizar los casos de SUH observados en Mendoza y determinar su asociación con la infección por STEC. Entre el 1° de Julio de 1994 y el 30 de Junio de 1996 ingresaron al Hospital Pediátrico «Dr. HJ Notti», 36 pacientes con diagnóstico de SUH. La edad promedio fue de 22.8 meses, con un 44% en el sexo femenino. La enfermedad se estableció después de un periodo prodrómico de 4.5 días, el 94.4% de los pacientes presentó diarrea siendo sanguinolenta en el 83.3% de los casos. El 69.4% recibió antibioticoterapia antes de su ingreso. Los casos se presentaron fundamentalmente en niños eutróficos (88.9%), de condición socioeconómica media-baja (91.7%) de origen urbano (72.2%), durante el verano y principios de otoño. En el período de estado los pacientes presentaron palidez (100%), edema (25%), anuria (38.9%), oliguria (41.7%), anemia hemolítica (97.2%), trombocitopenia (86.1%) y compromiso neurológico (41.7%). Veinticinco pacientes presentaron formas completas de SUH. El 50% de los pacientes fue dializado y el 88.9% requirió transfusión de sedimento globular. El promedio de días de internación fue de 15.1. El 91.7% de los pacientes recuperó la función renal, dos pacientes evolucionaron a insuficiencia renal crónica y uno falleció. Evidencias acumulativas de infección por STEC se encontraron en 19 (86.4%) de 22 pacientes. STEC del serotipo 0157:H7, biotipo C fue detectado en 8 casos (36.4%). Stx2 fue la citotoxina prevalente en STEC, en materia fecal (STMF) y anticuerpos a-Stx.

3.3 Autor: Dr. Arturo Choque Tacca

Título: Aspectos clínicos, laboratoriales y erapeútico del Sinrome Urémico Hemolítico en el Servicio de Pediatría del Hopital <nscional Carlos Albeto Según Escobedo Arequipa Enero2004-Diciembre 2010

Fuente: Biblioteca de la Universidad Católica de Santa María

Resumen:

En el periodo de estudio se encontraron 49 casos, de los cuales 42 cumplieron los criterios de selección, 33.33% fueron varones y 66.67% mujeres, con edad promedio de 21,29 meses para varones y 19,93% meses para mujeres ($p>0.05$). el 30.95% de casos se presentó en primavera y 40,48% en verano. El tiempo de enfermedad fue de 6.69 días. Hubo el antecedente de diarrea en 97,62% de casos, sobre todo disenterica (83,10%). El SUH se manifestó con edema en 85,71%, oligoanuria en 73,81%, deshidratación en 52,38%, e hipertensión en 50% de niños. Se encontró anemia en 83,33% de niños, leucocitosis en 47,62%, plaquetopenia en 90,48% y creatinina elevada en 71,43% de casos. Hubo acidosis metabólica en 52, 38% de pacientes, con iponatremia en 57,14%, hipokalemia en 26,19% e hiperalemia en 50% de niños. Se administró antibióticos en 83,33%, diuréticos en 71,43%, y anitihipertensivos en 78,57% en 64,29% de niños se empleó diálisis peritoneal. La tasa de letalidad fue de 4, 76%. La estancia de 13, 74 días. La elevación de creatinina, oligoanuria, acidosis metabólica e hiperpotasemia se relacionaron con necesidad de diálisis, y la duración de la oligoanuria se relacionó a una mayor estancia hospitalaria.

3.4 Autor: Dr. Jose Luis Taypicahuama Juarez

Título:” Factores pronósticos a largo plazo par la exitencia de compromiso renal en pacientes que presentaron síndrome urémico hemolítico- servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Según Escobedo de Arequipa”

Fuente: Biblioteca de la Universidad Nacional de San Agustín

Resumen:

Los pacientes del presente estudio estuvieron internados en el HNCASE entre los años 1990-2000, el numero total de casos fue 29. Dentro de las características epidemiológicas hablladas la edad media de preentación fue de

1,35 años, no hay diferencia en cuanto al sexo. La mayor incidencia fue durante los meses de verano. En cuanto a las características clínicas, el tiempo de enfermedad al momento de diagnóstico en promedio de 7 días, el 90% o más presentaron palidez, deshidratación, diarrea, HTA y oligoanuria. En cuanto a los valores laboratoriales la hemoglobina mínima fue de 7,0, leucocitosis máxima 12 802, mínimo nivel de plaquetas 141 224, creatinina sérica máxima 5,5, hiponatremia en 65,52%; hiperkalemia 10,35%, hematuria 75,86%; presencia de entamoeba histolítica 37.93%. el tratamiento utilizado en el síndrome urémico hemolítico estuvo basado en el uso de hidratación parenteral, antibióticos, antihipertensivos y diuréticos. Fue necesaria la diálisis peritoneal en 55,17% de pacientes, encontrándose solo un caso de peritonitis confirmada. Se pudo encontrar al 66% de los pacientes en el momento actual, de los cuales un 31,6% tienen proteinuria en rango anormal, 47,6% se encuentra con depuración de creatinina disminuida (menor de 80 ml/min/1,73m²), 10% con hipertensión arterial y 5% con hematuria. Con respecto a la proteinuria de 24 hrs medida en el momento actual, existe correlación moderada con convulsiones, una correlación baja con leucocitos en sedimento urinario y tiempo de enfermedad al momento de diagnóstico. Con respecto a depuración de creatinina existe una correlación negativa moderada con tiempo de evolución desde el alta, y correlación negativa baja con presencia de amebas en heces, tiempo de oligoanuria, tiempo de enfermedad hasta el momento de diagnóstico y leucocitos en sedimento urinario. Todos estos pueden ser considerados como factores de mal pronóstico.

3.5 Autor: Pedro Zambrano O, Ángela Delucchi B, Pilar Hevia J., Vilma Nazal Ch., Pía Rosati M, Patricia Barrera B, Claudia González C, Elizabeth Lagos R., Francisco Cano Sch., Marta Azócar P., Douglas Maldonado

Título: “Síndrome hemolítico urémico en Santiago de Chile: Evolución de la función renal y factores pronósticos “

Fuente: Revista de Chile Pediatría, pag. 48-56.año 2005

Resumen:

Se analizaron 374 pacientes, 50,5% mujeres, 65,5% de la Región Metropolitana, edad promedio $1,5 \pm 1,4$ años (0,2 a 8); 91% presentó diarrea, 31% ocurrió en verano, al ingreso 57% presentó anuria, 43,3% hipertensión arterial y convulsiones 23%. Al alta 28% persistía hipertenso. Las terapias de sustitución

renal utilizadas fueron: diálisis peritoneal (50%), hemodiafiltración (6%) y hemodiálisis (3%); recibió plasmaféresis 1%. Se aisló agente etiológico en 17%, siendo en 69% *E. coli* enterohemorrágica. La mortalidad fue de 2,7%, siendo la causa principal la falla orgánica múltiple. En el seguimiento al año: 80% mantuvo función renal normal, 14% presentó deterioro de la función renal, 6% proteinuria y 4% hipertensión. Se encontró significativo como factor pronóstico de daño renal: hipertensión arterial ($p < 0,0001$), necesidad de peritoneodiálisis y hemodiálisis ($p: 0,001$, $p: 0,0015$ respectivamente), anuria ($p: 0,005$) y convulsiones ($p: 0,01$). Se correlacionó con mortalidad en la etapa aguda: convulsiones, requerimiento de hemodiafiltración y plasmaféresis, ($p < 0,0001$, $p: 0,0001$ y $p < 0,0001$ respectivamente). *Conclusiones:* a) La presentación clínica de SHU no ha variado en los últimos 36 años; b) ha habido una disminución importante de la mortalidad en la etapa aguda; c) la presencia de hipertensión, necesidad de diálisis, anuria y compromiso neurológico fueron factores que se asociaron a mayor morbilidad al año de seguimiento.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General:

Identificar LOS FACTORES RELACIONADOS CON MALA EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA 2006 AL 2011

4.2. Objetivos Específicos:

1. Determinar las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y tratamiento de los pacientes con SUH
2. Conocer la frecuencia de mala evolución en pacientes con SUH
3. Identificar las características epidemiológicas que son factores relacionados con mala evolución en pacientes con síndrome urémico hemolítico durante la hospitalización en el HRHDE

4. Identificar las características clínicas que son factores relacionados con mala evolución en pacientes con síndrome urémico hemolítico durante la hospitalización e el HRHDE

5. HIPÓTESIS

Dado que la tasa de mortalidad de esta enfermedad ha disminuido debido a la precocidad del tratamiento, principalmente la diálisis, es que se estudian cada vez mas los factores de mala evolución para determinar quienes son los posibles pacientes que puedan llegar a IRC, por lo tanto decimos que es probable que algunas de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con síndrome urémico hemolítico se asocien de manera significativa a la mala evolución durante la hospitalización en el HRHDE.





CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

III.- PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación:

1.1. Técnicas:

Revisión documental

1.2. Instrumento:

Ficha de recolección de datos, en la cual se consignan los datos necesarios para alcanzar nuestros objetivos. (Anexo 1)

1.3. Materiales de Verificación:

- Material de escritorio
- PC Pentium IV
- Impresora
- Sistema Operativo Windows XP
- Procesador de Texto Word 2010
- Soporte estadístico “statística Versión 7.0” para Windows.

2. Campo de Verificación:

2.1. Ubicación Espacial

Servicio de Pediatría Del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza
- Arequipa

2.2. Ubicación Temporal

Investigación retrospectiva donde se registrarán datos de historias clínicas de Enero del 2007 a Diciembre del 2011.

2.3. Unidades de Estudio:

Historias clínicas de pacientes pediátricos diagnosticados de Síndrome Urémico Hemolítico en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2007-2011.

2.3.1. Universo – Población :

Todas las historias clínicas de pacientes pediátricos diagnosticados de Síndrome Urémico Hemolítico en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2007-2011.

2.3.2. Muestra:

Se consideraran dos grupos de estudio: grupo de casos; constituido por aquellos que durante su hospitalización presentan mala evolución definida por lo indicado en análisis de variables.

Grupo control, constituidos por aquellos niños que no presenten mala evolución

Además deberán cumplir con los criterios de selección

2.3.2.1. Criterio de inclusión (tanto para grupo caso y control)

- Pacientes pediátricos con el diagnóstico al alta de Síndrome Urémico Hemolítico entre el año 2007-2011.
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con edad comprendida desde los 1 mes hasta los 14 años

2.3.2.2. Criterios de exclusión

- Niño con antecedente de IRC previa de cualquier etiología
- Pacientes con patologías crónicas que comprometan el funcionamiento renal.

3. Estrategia y Recolección de Datos:

3.1. Organización:

Se procederá a solicitar a la oficina de la Dirección del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza el permiso respectivo para la realización del presente proyecto y la revisión de las historias clínicas correspondientes.

Se solicitará ayuda a la unidad de estadística para la ubicación de los números de historias clínicas.

Los datos epidemiológicos se obtendrán de las historias clínicas de cada paciente. Para los fines de recolección de datos se ha desarrollado una ficha de recolección de datos de cada paciente.

Los datos recolectados serán transformados al sistema digital y se procesarán en hoja de cálculo Office Microsoft Excel 2010 de donde obtendremos los respectivos cuadros de estudios para la presentación y descripción de los resultados.

3.2. Recursos:

3.2.1. Recursos Humanos:

El autor:

Katherine Magda Peraltilla Lima

3.2.2. Recursos Materiales:

- Material de escritorio
- Material bibliográfico
- Ficha de recolección de datos
- PC Pentium IV
- Sistema Operativo Windows
- Software Procesador de Texto y Hoja de Cálculo
- Impresora y material de impresión

3.2.3. Recursos Financieros:

Autofinanciado por el autor

3.3. Validación de los instrumentos:

La ficha de recolección de datos únicamente es una hoja de anotaciones por lo que no requiere validación.

3.4. Criterios o estrategias para el manejo de los resultados:

3.4.1. A nivel de la recolección:

Se revisará historias clínicas de los pacientes en el servicio de Pediatría del hospital en mención.

3.4.2. A nivel de la sistematización:

Para el procedimiento se tabulará manualmente los datos recogidos para luego convertirlos al sistema digital, para su posterior análisis estadístico, en el programa estadístico “statística versión 7.0” para Windows.

3.4.3. A nivel de clasificación:

Se empleará matriz de sistematización en hoja electrónica de cálculo (statística versión 7.0) a nivel de codificación alfa numérica para las variables cualitativas y cuantitativas.

3.4.4. A nivel de recuento:

Sera electrónico a cargo del programa.

3.4.5. A nivel de análisis de datos:

Se empleará estadística descriptiva con distribución de frecuencias (absolutas y relativas), medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango y desviación estándar) para variables continuas, las variables categóricas se presentarán como proporciones. Para la comparación de variables categóricas entre grupos de casos y controles se empleará la prueba chi cuadrado de pearson; la asociación univariada se evaluará con el cálculo del Odds ratio; la asociación multivariada se realizará con los factores identificados como significativos en el análisis univariado, mediante análisis de regresión logística. Para análisis de datos se utilizará el paquete estadístico statística versión 7.0.

CAPÍTULO IV CRONOGRAMA DE TRABAJO



IV.- CRONOGRAMA DE TRABAJO

Secuencia de actividades de acuerdo al cronograma de Gantt

TIEMPO	2012 – 2013															
	SETIEMBR				OCTUBRE				DICIEMBR				ENERO			
	E								E							
ACTIVIDADES	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<i>Revisión Bibliográfica</i>	X	X	X	X												
<i>Elaboración del proyecto</i>					X	X	X	X								
<i>Aprobación del proyecto</i>									X	X						
<i>Recolección de datos</i>											X	X	X			
<i>Procesamiento de datos</i>													X			
<i>Elaboración del informe final</i>														X	X	X
<i>Sustentación de Tesis</i>																X

Fecha de Inicio : 01 de setiembre del 2012

Fecha de Culminación: 01 marzo del 2013

CAPÍTULO V
BIBLIOGRAFIA



V. – BIBLIOGRAFÍA:

1. Nelson, Tratado de Pediatría, 17ma Edición, Capítulo 510 Síndrome Uremico Hemolitico.
2. Gordillo. Nefrología pediátrica, Mexico -2002
3. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochensh* 1990.
4. Manual Actualizado de Pediatría, Julio 2008. Síndrome Uremico Hemolitico 56 – 62
5. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu J, Mendilaharsu F, Rutty A. Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment of 41 patients. *J Pediatr* 1962; 61: 660-78
6. Karmali M, Petric The association between idiopathic HUS and infection by verotoxin-producing E.coli. 1985, 160: 469-72
7. Kaplan B. Chesney R, Drummond K. HUS in families. *N Engl. J Med* 1975; 292: 1090-3
8. The epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Argentina . Diagnosis of the etiologic agent reservoirs and routes of transmission. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2006; 66 (Supl. III): 27-32
9. Spizzirri FD, Rahman RC, Biblioni N, Ruscasso JD, Amoreo OR, Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long term follow- up and prognostic features *Pediatric Nephrol* 1997; 11: a156-60
10. Bergstein JM, Riley Mi, Bag N. Role of plasminogen activator inhibitor Type I, the pathogenesis and outcome of hemolytic uremic syndrome. *N. England J. Med.* 327: 755-759. 1992.
11. Meichtri L, Milwebsky E, Gioffré A, et al. Shiga toxinproducing *Escherichia coli* in healthy young beef steers from Argentina: prevalence and virulence properties. *Int J Food Microbiol* 2004; 96: 189-98.
12. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United States national prospective hemolytic uremic síndrome study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063-70

13. Karmali MA, Mascarenhans M, <shen, et al. Association of genomic O island 122 of Escherichia coli EDL 933 with verocytotoxin- producing Escherichia coli seropathotypes that are linked to epidemic and/or serious isease. J Clin Mricobiol 2003; 41: 4930-40
14. RivasM, Caletti MG, Chinen I, et al. Home-prepared hamburger ans sporadic hemolytic uremic syndrome, Argentina. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1184-6
15. Karmali M, Steele B, Petric M, Lim C. Sporadic cases of HUS associated with faecal cutotoxin producing E. coli in stools. Lancet. 1983; 619-20.
16. Meichtri L, Miliwebsky E, Gioffré A, et al. Shiga toxinproducing Escherichia coli in healthy Young beef steers from Argentina: prevalence and virulence properties. Int J Food Microbiol 2004; 96: 189-98
17. ChinenI, Tanaro JD, Miliwebsky E, et al. Isolation and characterization of Escherichia coli O157:H7 from retails meats in Argentina. J Food Protect 2001; 64: 1346-51.
18. Jure M. y Cols. Association between hemolityc uremia syndrome and verotoxina producing strains of E. coli Instituto de microbiología, Facultad de bioquímica, quimica y farmacia. Universidad Nacional de Tucuman, Argentina 2001.
19. Bremen S. Kaplan, McGowan. Hemolytic Uremic Syndrome current ipinio in infectiondiseases 351:357. 1997
20. Siegler R, Pavia AT, Cheistofferson. A 20 year population-based study of postdierrheal hemolityc uremic syndrome. Pediatrics 94:192-194. 1991.
21. Signorini E, Lucchi S, Manstrangelo M, Rapuzzi S, Edefonti A, Fossali E. Clinica Pediatrica de Marchi, Instituti Clinici di Perfezonamento, Universita di Milano, Milan Italy-Medline abstract, 2000.
22. Spizziri FD Rahman RC, Bihiono N. Chilhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long term follow up and prognostic features. Pediatric nephorol. 323:1 161-167. 1997.
23. Siegler R. Management Hemolitic Uremic syndrome. The journal of pediatrics, Junio 1998.
24. Siegler R. Hemolytic Uremic Syndrome in children. Current opinion pediatric 159-163. 1997.
25. Cotran R. S, Kumar V, Robbins S. R- Patología funcional y structural. 4ta ed. Interamericna Mc Graw- Hill, Madrid, España 2000.

26. Kaplan B. Meyers K. Schulman S. The pathogenesis and treatment of Hemolytic uremic syndrome. Journal of Améric society of nefrology. Pag 83-87. Jun 1998.
27. Olavarria, F Moya E, Mezzano. Anticardiolipin antibodies in classic pediatric hemolytic-uremic syndrome: A possible pathogenesis role. Nephron. 78(3), : 278-283. 1998.
28. McTaggart. B Streptococcus pneumonia-induced hemolytic uraemic syndrome- Australia. J. Pediatric Child Health 34 (2), 192-195. 1998.
29. Martinez A. Síndrome urémico hemolítico. Editorial Ateneo. México 2001
30. NIAUDET P. Treatment of hemolytic uremic syndrome in children. Uptodate 7(1):1-4. 1999.
31. Bamham M. clostridium septicum infection and hemolytic uremic syndrome Emerging infection disease, academy of pediatrics, 1998
32. Cabrera G, Fortenberry J, Warshaw B, Chambliss R, Butler J, Cooperstone B. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive streptococcus pneumonia infection. Pediatrics, 101(4): 31-34. April 1998.
33. Mencia B, Martinez de A, Luque M, Flores C, Síndrome hemolítico urémico. Análisis de 43 casos. Anuales españoles de pediatría. 50(5), 467-470. 1999.
34. Soob M. Castillo F. Association between SUH and verotoxina 2000. [Http://www.online.karger/render/data set.ece](http://www.online.karger/render/data set.ece)
35. Bartolome M, Uremic hemolytic syndrome. Analysis of 43 cases 2000 <http://www.online.kaarger/render/data set.ece>.
36. Síndrome hemolítico urémico en Santiago de Chile: Evolución de la función renal y factores pronósticos, Rev Chil Pediatr 76 (1); 48-56, 2005



FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA N°:

PACIENTE:

HISTORIA CLÍNICA:

Marcar de acuerdo a HC con redondo o X

TIEMPO DE ENFERMEDAD	1-4 DIAS() 5-7 DIAS() > 7 DIAS()
EDAD	0-6 meses () 6-12meses() 1año-1año y 6m() 1año y 6m-2años() 2-3años() 3-4años() 4-5años() Mayor a 10años()
SEXO	Femenino() masculino()
PROCEDENCIA	Urbana() Urbana margina()l Rural ()
DIARREA DISENTÉRICA	Si () NO ()
VOMITOS	Si () No ()
DOLOR ABDOMINAL	Si() no()
FIEBRE	Si() NO()
PALIDEZ PETEQUIAS	Si() NO()
EDEMAS	Si() NO()
OLIGURIA	Si() NO()

ANURIA	Si () NO ()	
ANEMIA	Si	Leve 9 – 11mg%() Moderada 7 – 9mg%() Severa < 7mg%()
	No ()	
TROMBOCITOPENIA	Si	Leve() Moderada() Severa ()
	No	
LEUCOCITOSIS	Si	Leve () Moedrada () Severa ()
	No ()	
ACIDOSIS METABÓLICA	Si	Moderada() Severa ()
	No ()	
ELEVACIÓN CREATININA	Si	1-3() > 3()
	No ()	
ELEVACION UREA	Si() no()	
NEUTROFILIA	Si() NO()	
HIPONATREMIA	Si() No()	
HEMATURIA	Si() No()	
Diálisis	Si() NO()	
Transfusión de hemoderivados	Si() NO()	
MALA EVOLUCION () ()anuria > 7 días	BUENA EVOLUCIÓN ()	

() **Hipertensión
arterial severa**
() **Reacción
leucemoide**
() **convulsiones**
() **colitis
hemorrágica**
() **terapia dialítica
inicial**

